

jp10509146/pn

225

L2 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2004 THOMSON DERWENT on STN
ACCESSION NUMBER: 1996-259746 [26] WPINDEX
CROSS REFERENCE: 1998-446154 [38]; 2001-122179 [13]
DOC. NO. CPI: C1996-082238
TITLE: Bi aryl-alkanoic acid derivs. of both carbo- and hetero-aromatic types - are matrix metallo-proteinase inhibitors, used in treatment of cancers and metastases, arthritic and periodontal diseases.
DERWENT CLASS: B05
INVENTOR(S): BENZ, G H H; BRITTELLI, D R; BULLOCK, W H; COMBS, K J; DIXON, B R; KLUENDER, H C E; SCHNEIDER, S; VANZANDT, M C; WILHELM, S M; WOLANIN, D J; WOOD, J E; BENZ, G H H H; WOLAMIN, D J; BRITTELLI, D R; VAN ZANDT, M C
PATENT ASSIGNEE(S): (FARB) BAYER CORP; (BENZ-I) BENZ G H H H; (BRIT-I) BRITTELLI D R; (DIXO-I) DIXON B R; (KLUE-I) KLUENDER H C E; (VANZ-I) VANZANDT M C; (WILH-I) WILHELM S M; (WOLA-I) WOLANIN D J
COUNTRY COUNT: 68
PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN	IPC
WO 9615096	A1	19960523	(199626) *	EN	262	C07C059-88	
RW: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG							
W: AM AT AU BB BG BR BY CA CH CN CZ DE DK EE ES FI GB GE HU IS JP KE KG KP KR KZ LK LR LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK TJ TM TT UA UG US UZ VN							
AU 9641975	A	19960606	(199637)				
NO 9702220	A	19970714	(199738)			C07C059-88	
EP 790974	A1	19970827	(199739)	EN			
R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT SE SI							
FI 9702062	A	19970714	(199740)			C07C000-00	
BR 9509686	A	19970930	(199748)			C07C059-88	
ZA 9509647	A	19971029	(199749)		260	A61K000-00	
SK 9700511	A3	19971105	(199803)				
CZ 9701477	A3	19980218	(199813)			C07C059-88	
JP 10509146	W	19980908	(199846)		352	C07C057-38	<--
KR 97707069	A	19971201	(199847)			C07C059-88	
US 5854277	A	19981229	(199908)			A61K031-38	
US 5859047	A	19990112	(199910)			A61K031-40	
US 5861427	A	19990119	(199911)			A61K031-40	
US 5861428	A	19990119	(199911)			A61K031-38	
US 5874473	A	19990223	(199915)			A61K031-19	
AU 702317	B	19990218	(199919)				
US 5886024	A	19990323	(199919)			A61K031-38	
US 5886043	A	19990323	(199919)			A61K031-19	
HU 78083	T	19990830	(199940)				
RU 2159761	C2	20001127	(200109)			C07C059-88	
NO 309523	B1	20010212	(200112)			C07C059-88	
NZ 297174	A	20010427	(200128)			A61K031-19	
EP 790974	B1	20020814	(200255)	EN		C07C059-88	
R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT SE SI							
DE 69527798	E	20020919	(200269)			C07C059-88	

CN 1163604	A	19971029 (200318)	C07C059-88
ES 2181803	T3	20030301 (200322)	C07C059-88

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
WO 9615096	A1	WO 1995-US14002	19951109
AU 9641975	A	AU 1996-41975	19951109
NO 9702220	A	WO 1995-US14002	19951109
		NO 1997-2220	19970514
EP 790974	A1	EP 1995-940572	19951109
		WO 1995-US14002	19951109
FI 9702062	A	WO 1995-US14002	19951109
		FI 1997-2062	19970514
BR 9509686	A	BR 1995-9686	19951109
		WO 1995-US14002	19951109
ZA 9509647	A	ZA 1995-9647	19951114
SK 9700511	A3	WO 1995-US14002	19951109
		SK 1997-511	19951109
CZ 9701477	A3	WO 1995-US14002	19951109
		CZ 1997-1477	19951109
JP 10509146	W	WO 1995-US14002	19951109
		JP 1996-516097	19951109
KR 97707069	A	WO 1995-US14002	19951109
		KR 1997-703273	19970515
US 5854277	A Cont of	US 1994-339846	19941115
	Cont of	US 1995-463580	19950605
		US 1997-865639	19970530
US 5859047	A Cont of	US 1994-339846	19941115
	Cont of	US 1995-464253	19950605
		US 1997-866798	19970530
US 5861427	A Cont of	US 1994-339846	19941115
	Cont of	US 1995-465626	19950605
		US 1997-866679	19970530
US 5861428	A Cont of	US 1994-339846	19941115
	Cont of	US 1995-464253	19950605
		US 1997-866680	19970530
US 5874473	A Cont of	US 1994-339846	19941115
	Cont of	US 1995-462729	19950605
		US 1997-864666	19970528
AU 702317	B	AU 1996-41975	19951109
US 5886024	A Cont of	US 1994-339846	19941115
	Cont of	US 1995-463794	19950605
		US 1997-865325	19970528
US 5886043	A Cont of	US 1994-339846	19941115
	Cont of	US 1995-463490	19950605
		US 1997-866778	19970530
HU 78083	T	WO 1995-US14002	19951109
		HU 1998-233	19951109
RU 2159761	C2	WO 1995-US14002	19951109
		RU 1997-110108	19951109
NO 309523	B1	WO 1995-US14002	19951109
		NO 1997-2220	19970514
NZ 297174	A	NZ 1995-297174	19951109
		WO 1995-US14002	19951109

EP 790974	B1	EP 1995-940572	19951109
		WO 1995-US14002	19951109
DE 69527798	E	DE 1995-627798	19951109
		EP 1995-940572	19951109
		WO 1995-US14002	19951109
CN 1163604	A	CN 1995-196209	19951109
		WO 1995-US14002	19951109
ES 2181803	T3	EP 1995-940572	19951109

FILING DETAILS:

PATENT NO	KIND	PATENT NO
AU 9641975	A Based on	WO 9615096
EP 790974	A1 Based on	WO 9615096
BR 9509686	A Based on	WO 9615096
CZ 9701477	A3 Based on	WO 9615096
JP 10509146	W Based on	WO 9615096
KR 97707069	A Based on	WO 9615096
AU 702317	B Previous Publ. Based on	AU 9641975
		WO 9615096
HU 78083	T Based on	WO 9615096
RU 2159761	C2 Based on	WO 9615096
NO 309523	B1 Previous Publ.	NO 9702220
NZ 297174	A Based on	WO 9615096
EP 790974	B1 Based on	WO 9615096
DE 69527798	E Based on Based on	EP 790974
		WO 9615096
CN 1163604	A Based on	WO 9615096
ES 2181803	T3 Based on	EP 790974

PRIORITY APPLN. INFO:

US 1994-339846	19941115
US 1995-463580	19950605
US 1997-865639	19970530
US 1995-464253	19950605
US 1997-866798	19970530
US 1995-465626	19950605
US 1997-866679	19970530
US 1997-866680	19970530
US 1995-462729	19950605
US 1997-864666	19970528
US 1995-463794	19950605
US 1997-865325	19970528
US 1995-463490	19950605
US 1997-866778	19970530

INT. PATENT CLASSIF.:

MAIN: A61K000-00; A61K031-19; A61K031-38; A61K031-40;
C07C000-00; C07C057-38; C07C059-88

SECONDARY: A61K031-165; A61K031-192; A61K031-215; A61K031-235;
A61K031-24; A61K031-275; A61K031-41; A61K031-415;
A61K031-435; A61K031-44; A61K031-535; C07C059-48;
C07C059-68; C07C059-74; C07C059-84; C07C059-90;
C07C059-92; C07C067-76; C07C069-145; C07C069-63;
C07C069-738; C07C205-56; C07C207-00; C07C229-40;
C07C233-54; C07C235-18; C07C241-00; C07C255-57;
C07C271-28; C07C275-00; C07C321-00; C07C323-62;
C07D204-02; C07D207-00; C07D207-08; C07D209-32;

C07D211-04; C07D213-00; C07D213-46; C07D241-00;
C07D257-04; C07D265-30; C07D275-00; C07D307-46;
C07D333-00; C07D333-22; C07D333-28; C07D333-62;
C07D409-00

BASIC ABSTRACT:

WO 9615096 A UPAB: 20030402

Biaryl-alkanoic acids of both carbo- and hetero- aromatic types, having matrix metalloproteinase (MMP) activity, which are of formula (T)x-A-B-D-E-G (I), and their salts, are new.

(T)xA = opt. substd. (hetero)aromatic gp. e.g. of formula (d) or (m); x = 0-2; T = halo, 1-10C alkyl, 1-10C haloalkyl, 2-10C alkenyl, 2-10C alkynyl, (CH₂)pQ or (2-4C alkenyl)Q; with provisos as (iii) appearing at end of R₆ definitions, see below; Q = 6-10C aryl, Het, CN, CHO, NO₂, COOR₂, OCOR₂, SOR₃, SO₂R₃, CON(R₂)₂, SO₂N(R₂)₂, COR₂, N(R₂)₂, NR₂COR₂, NR₂COOR₃, NR₂CON(R₂)₂, tetrazol-5-yl, OR₄ or SR₄; Het = 4-9C heteroaryl contg. at least one atom from N, O, S; R₂ = H, 1-6C alkyl, 6-10C aryl, Het, 6-10C aryl-1-4C alkyl, or Het-1-4C alkyl; R₃ = as R₂, but not H, and alkyl is only 1-4C; R₄ = as R₂, but alkyl is 1-12C; or 2-12C alkenyl, 2-12C alkynyl, (CqH₂qO)rR₅, (CH₂)sX, or COR₂; p = 0-4; q, r = 1-3; s = 2 or 3; X = halo; R₅ = 1-4C alkyl or phenyl; or when q is not 1, then R₅ = H; provided that any unsatn. in Q or any gp. attached to Q is sepd. from any N, O or S of Q by at least one C atom; R₁ = H or 1-3C alkyl; B = (hetero)aromatic gp., e.g. thienyl, furyl, pyridyl or R₁-pyrrolyl; D = C(=O), CH(OH), CH₂, C=NOH, or C(=S); E = a nC hydrocarbyl chain (substd. by mR₆); in which R₆ are individual, or two are taken together, either alone as spiro-linked, or with the hydrocarbyl chain atoms to form a 3-7 membered non-spiro linked ring; provided that the total C atoms in all R₆ gps. is at least 2; n = 2 or 3; m = 1-3; R₆ = 1-10C alkyl, 2-10C alkenyl, 2-10C alkynyl, 6-10C aryl, 6-10C aryl-1-8C alkyl, 6-10C aryl-2-5C alkenyl or 6-10C aryl-2-5C alkynyl, Het, Het-1-8C alkyl, Het-2-5C alkenyl or Het-2-5C alkynyl, (CH₂)tR₇, (CH₂)vZR₈, or (CH₂)wSi(R₁₀)₃; provided that (i) when R₆ = 1-10C alkyl, A = phenyl, B = phenylene, m = 1, n = 2, and R₆ is on the alpha -carbon to D, then x = 1 or 2; and (ii) when R₆ = phenyl, A = phenyl, B = phenylene, n = 2, and m = 1 or 2, then x = 1 or 2; (iii) aryl or heteroaryl portions of any T or R₆ gps. can carry up to 2 of the following substituents: (CH₂)yCR₁₁R₁₂OH, (CH₂)yOR₁₁, (CH₂)ySR₁₁, (CH₂)ySOR₁₁, (CH₂)ySO₂R₁₁, (CH₂)ySO₂N(R₁₁)₂, (CH₂)yN(R₁₁)₂, (CH₂)yNR₁₁COR₁₂, OC(R₁₁)O with both O aryl connected, (CH₂)yCON(R₁₁)₂, (CH₂)yCOR₁₁, (CH₂)yCOOR₁₁, (CH₂)yOCOR₁₁, halo, CHO, CF₃, NO₂, CN, or R₁₂; t = 0-5; u = 0-2; v = 0-4; w = 1-3; y = 0-4; R₁₀ = Me or Et; R₁₁ = H or 1-4C alkyl; R₁₂ = 1-4C alkyl; R₇ = N(R₂)₂, N(R₂C(=O))-OR₃, N(R₂)C(=O)-R₂ or N(R₂)C(=O)N(R₂)₂, or e.g. a gp. (q) or (x) and corresponding gps. in which an aryl ring is replaced by Het; Y = O or S; with the proviso that when R₇ = a gp. (x) or N(R₂)₂, A = Ph, B = phenylene, m = 1, n = 2 and t = 0, then x = 1 or 2; Z = S, SO, SO₂ or O; R₈ = 1-12C alkyl, 6-10C aryl, 6-12C aryl-1-4C alkyl, Het, Het-1-4C alkyl, or COR₉; when Z = O, then R₈ can also = (CqH₂qO)rR₅; provided that (i) when R₈ = COR₉, then Z = S or O; (ii) when A = phenyl, B = phenylene, m = 1, n = 2, and v = 0, then x = 1 or 2; R₉ = 2-6C alkyl, 6-10C aryl, 6-10C aryl-1-4C alkyl, Het, or Het-1-4C alkyl; G = PO₃H₂, M, 2-M-substd.-pyrrolid-1-yl carbonyl, CONHCHR₁₃M, or 1H-tetrazol-5-yl; M = COOH, CON(R₁₁)₂ or COOR₁₂; and R₁₃ = a side chain of any of the 19 non-cyclic naturally occurring aminoacids.

USE - (I) inhibit MMPs, including proteoglycanase MMP-3, the gelatinases MMP-9 and MMP-2, and to a lesser extent collagenase MMP-1, and are useful for treatment and prevention of conditions modulated by these MMPs. These uses include treatment of osteoarthritis, rheumatoid and septic arthritis, retardation of tumour metastasis, periodontal diseases,

corneal ulceration, proteinuria, coronary thrombosis from atherosclerotic plaque rupture, aneurysmal aortic disease, birth control, dystrophobic epidermolysis bullosa, degenerative cartilage loss after traumatic joint injury, conditions leading to inflammatory response, MMP-mediated osteopaenias, tempero mandibular joint disease, and nervous system demyelinating diseases.

ADVANTAGE - (I) have good (up to 90-98%) oral bioavailability, contrasting with prior art MMP inhibitors. Peptides also are metabolised, giving short half lives.

Dwg.0/3

FILE SEGMENT:	CPI
FIELD AVAILABILITY:	AB; GI; DCN
MANUAL CODES:	CPI: B07-H; B10-A08; B10-A09C; B10-A15; B10-B02; B10-B03; B10-B04; B10-C04; B10-D01; B10-D03; B14-C09; B14-D07C; B14-F07; B14-H01B; B14-N06B; B14-P01; B14-S01

com. to 100 96/15096

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-509146

(43) 公表日 平成10年(1998) 9月8日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	F I
C 0 7 C 57/38		C 0 7 C 57/38
A 6 1 K 31/19	A E D	A 6 1 K 31/19 A E D
	31/215 A D U	31/215 A D U
	31/275 A B J	31/275 A B J
C 0 7 C 59/84		C 0 7 C 59/84

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 352 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-516097
 (86) (22) 出願日 平成 7 年(1995)11月 9 日
 (85) 翻訳文提出日 平成 9 年(1997) 5 月15 日
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 5 / 1 4 0 0 2
 (87) 国際公開番号 W O 9 6 / 1 5 0 9 6
 (87) 国際公開日 平成 8 年(1996) 5 月23 日
 (31) 優先権主張番号 0 8 / 3 3 9 , 8 4 6
 (32) 優先日 1994年11月15日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

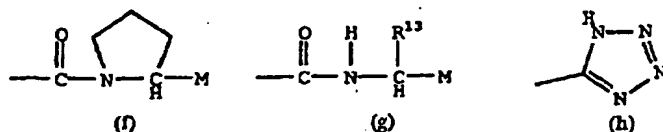
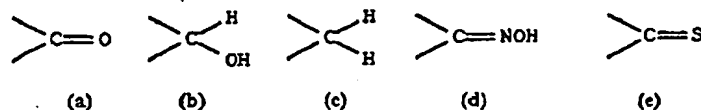
(71) 出願人 バイエル コーポレイション
 アメリカ合衆国 15205 ペンシルヴェニア州 ピッツバーグ バイエル ロード 100
 (72) 発明者 クルエンダー、 ハロルド クリントン ユージーン
 アメリカ合衆国 06611 コネティカット州 トランブル アカデミー ロード 27
 (72) 発明者 ベンツ、 グエンター ハンス ヘインツ ヘルパート
 ドイツ国 デー-42553 フェルパート アム ボルクマー ブッシュ 5
 (74) 代理人 弁理士 三好 秀和 (外 1 名)
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤としての、置換された4-ピアリール酪酸または5-ピアリール吉草酸およびその誘導体

(57) 【要約】

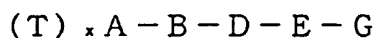
マトリックスメタロプロテアーゼの阻害剤、これらを含む医薬組成物およびこれらを用いて種々の生理的狀態を治療するプロセス。本発明の化合物は、一般式、(T) A-B-D-E-Gを有し、ここで、AおよびBはアリールまたはヘテロアリール環であり；各Tは置換基であり；xは0、1もしくは2であり；基Dは(a)、(b)、(c)、(d)または(e)を表し；基Eは、2個もしくは3個の炭素鎖であって、この炭素鎖は1個ない

し3個の置換基を有しており、これらの置換基は独立しているか、もしくは環を形成する原子中に含まれている(可能な構造は、明細書と請求の範囲に示してある)；基Gは、-P O₃ H₂、-M、(f)、(g)もしくは(h)であり、ここで、Mは-C O₂ H、-C O N (R¹³)₂もしくは-C O₂ R¹³であり；R¹³は天然に生じる19種の非環状アミノ酸のいずれかの側鎖である。本発明の化合物は医薬上許容できるこれらの塩も含まれる。



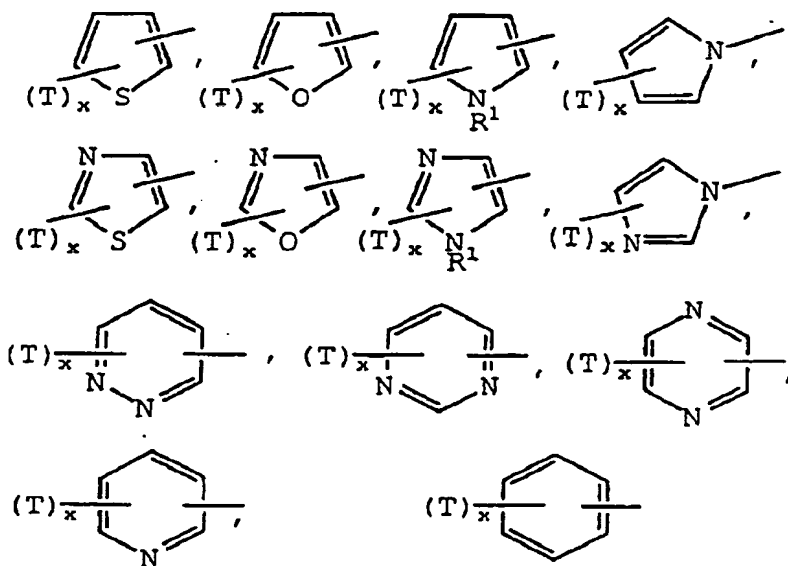
【特許請求の範囲】

1. マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し、一般式：



[式中、

(a) $(T)_x A$ は



よりなる群から選択される置換または非置換の芳香族またはヘテロ芳香族基を表し；

ここに、 R^1 はHまたは1-3個の炭素のアルキルであり；および各Tは、置換基であり、以下の群から独立に選択される；

*ハロゲン、-F、-Cl、-Br および -I

*1-10個の炭素のアルキル

*1-10個の炭素のハロアルキル

*2-10個の炭素のアルケニル

*2-10個の炭素のアルキニル

*-(CH₂)_pQ、

ここに、pは0または1-4の整数、および

*-アルケニル-Q、

該アルケニル部位は2-4個の炭素からなり；

および、

Qは、6-10個の炭素のアリール、4-9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含むヘテロアリール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{OCOR}^2$ 、 $-\text{SOR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{COR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{CHN}_4$ 、 $-\text{OR}^4$ および $-\text{SR}^4$ よりなる群から選択され；

ここに、

R^2 はH；

1-6個の炭素のアルキル；

6-10個のアリール；

4-9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とからなるヘテロアリール；

アリール；

アリールアルキル、ここに、該アリール部分は6-10個の炭素を含有し、アルキル部位は1-4個の炭素を含有する；または、

ヘテロアリールアルキル、ここに、該ヘテロアリール部位は4-9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含有し、アルキル部位は1-4個の炭素を含有する；

を表し；

R^3 は1-4個の炭素のアルキル；

6-10個の炭素のアリール；

4-9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含むヘテロアリール；

アリールアルキル、ここに、該アリール部分は6-10個に炭素を含有し、アルキル部分は1-4個の炭素を含有する；または

ヘテロアリールアルキル、ここに、該ヘテロアリール部分は4-

9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含有し、アルキル部分は1-4個の炭素を含有する；

を表し；

R^4 はH；

1-12個の炭素のアルキル；

6-10個の炭素のアリール；

4-9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSのヘテロ原子とを含むヘテロアリール；

アリールアルキル、ここに、該アリール部分は6-10個の炭素を含有し、該アルキル部分は1-4個の炭素を含有する；

ヘテロアリール-アルキル、ここに、該ヘテロアリール部分は4-9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含有し、該アルキル部分は1-4個の炭素を含有する；

2-12個の炭素のアルケニル；

2-12個の炭素のアルキニル；

$-(C_qH_{2q}O)_rR^5$ 、ここに、 q は1-3、 r は1-3であって、 R^5 はH（但し q は1以上）、あるいは1-4個の炭素のアルキル、またはフェニルであり；

$-(CH_2)_sX$ 、ここに、 s は2-3であって、 X はハロゲン；または

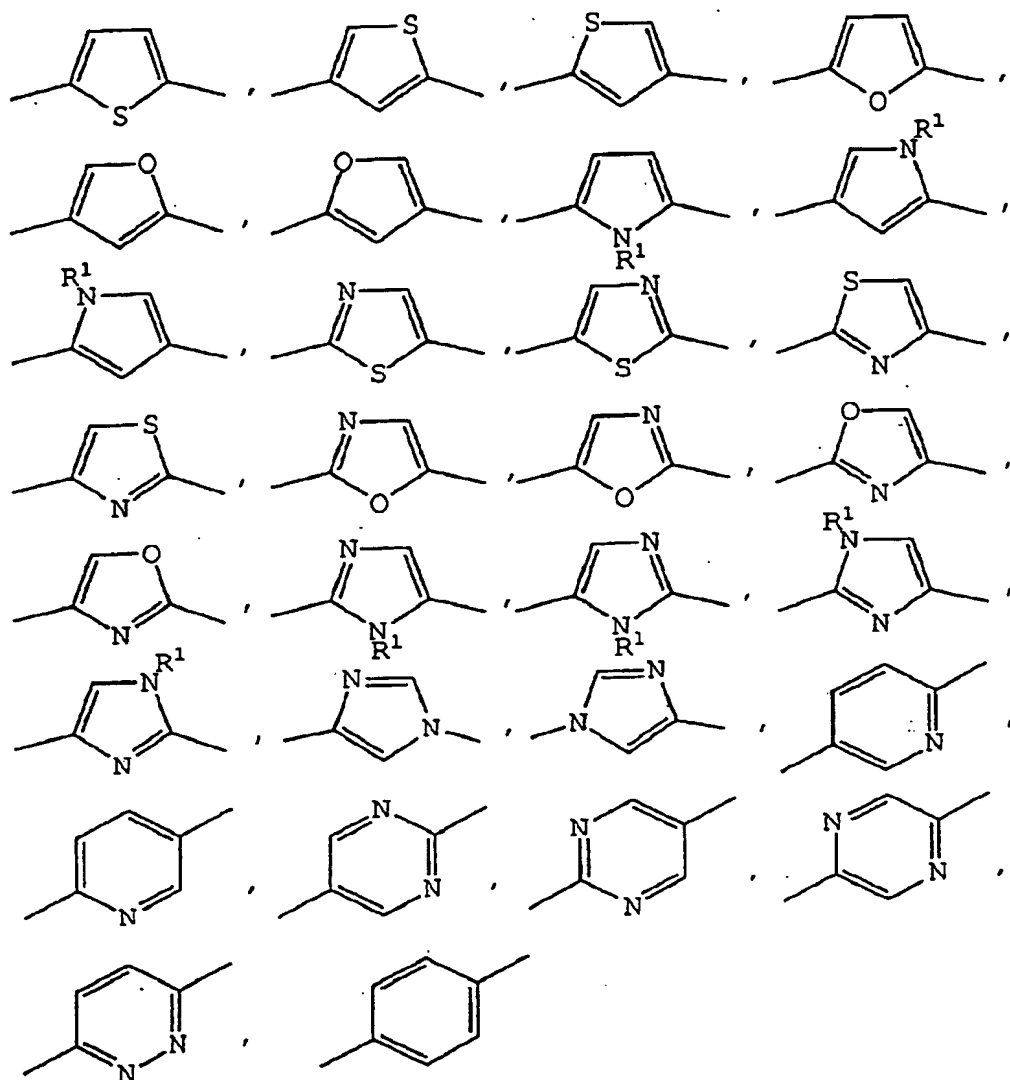
$-C(O)R^2$ ；

を表し；

但し、Qに結合した部位またはQの一部である部位のいずれかの不飽和性は、少なくとも1個の炭素原子によってQのいずれかのN、OまたはSから隔てられ、および

x は0、1または2である；

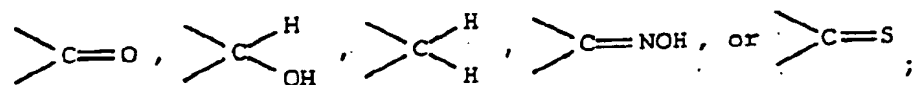
(b) Bは



式中、 R^1 は前記定義に同じ；

よりなる群から選択される芳香族またはヘテロ芳香族環を表し；

(c) Dは以下のものを表し；



(d) Eは、 m 個の置換基 R^6 を担持する n 個の炭素原子の鎖を表し、ここに、該 R^6 基は、独立して、置換基であるか、あるいはスピロまたは非スピロ環を構成しており、これは、a) 2個の基 R^6 が結合し、該2個の R^6 基がついている

鎖原子と、いずれかの介在鎖原子とが一緒になって、3～7員環を構成するか、あるいはb) 1個の基 R^6 が、該1個の基 R^6 が存在する鎖に結合し、該 R^6 基がついている鎖原子、いずれかの介在鎖原子と一緒に、3～7員環を構成しているもので；ここに、

nは2または3；

mは1～3の整数；

全部の R^6 基における炭素の数は少なくとも2であり；

各基 R^6 は、独立して、以下の群から選択され；

* 1～10個の炭素のアルキル基、但し、もしAユニットがフェニル、Bユニットがフェニレン、mが1、nが2であって、該アルキル基がDユニットに対して α 炭素上にあれば、xは1

または2であり；

* 6～10個の炭素のアリール、但し、もしAユニットがフェニル、Bユニットがフェニレン、該アリール基がフェニル、nが2であって、mが1または2であれば、xは1または2であり；

* 4～9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とからなるヘテロアリール；

* アリールアルキル、ここに、該アリール部分は6～10個の炭素を含有し、該アルキル部分は1～8個の炭素を含有する；

* ヘテロアリールアルキル、ここに、該ヘテロアリール部分は4～9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含有し、アルキル部分は1～8個の炭素を含有する；

* 2～10個の炭素のアルケニル；

* アリールアルケニル、ここに、該アリール部分は6～10個の炭素を含有し、アルケニル部分は2～5個の炭素を含有する；

* ヘテロアリールアルケニル、ここに、該ヘテロアリール部分は4～9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含有し、該アルケニル部位は2～5個の炭素を含有する；

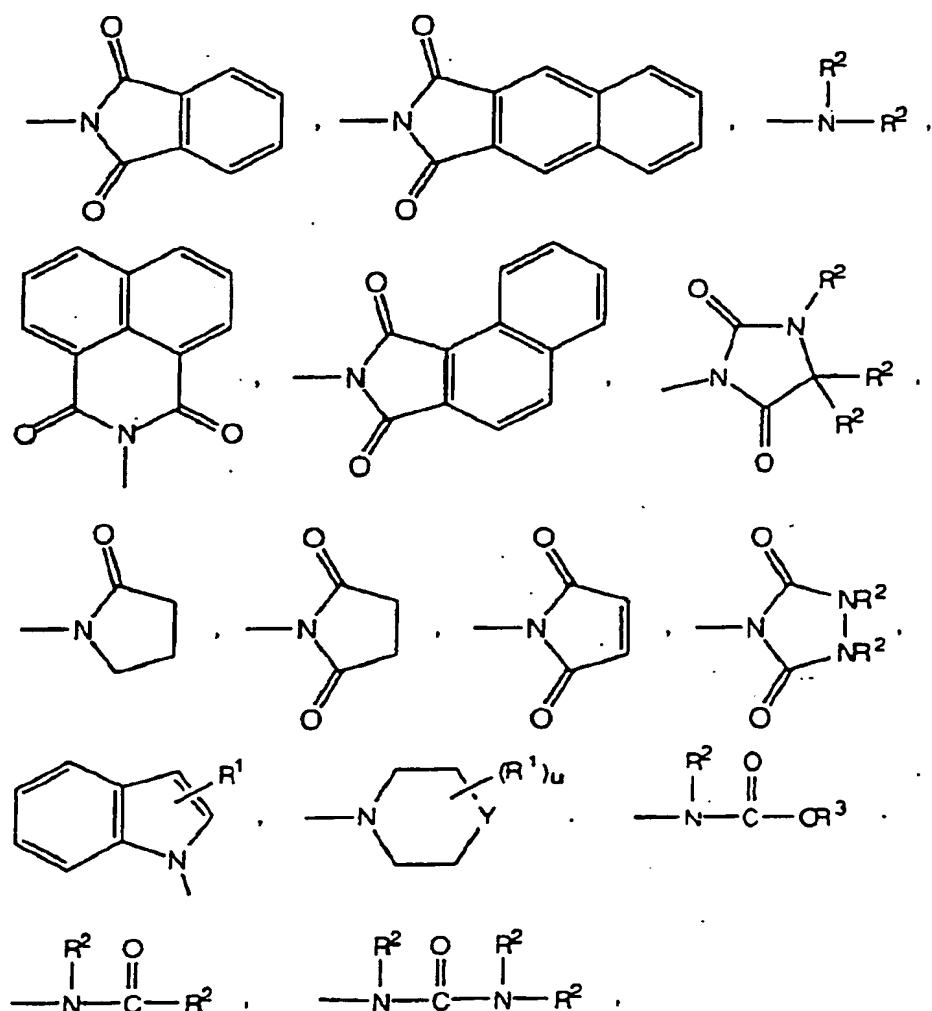
* 2-10個の炭素のアルキニル；

* アリール-アルキニル、ここに、該アリール部分は6-10個の炭素を含有し、該アルキニ

ル部分は2-5個の炭素を含有する；

* ヘテロアリール-アルキニル、ここに、該ヘテロアリール部分は4-9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含有し、該アルキニル部分は2-5個の炭素を含有する；

* $-(CH_2)_tR'$ 、ここに、 t は0または1-5の整数であって、 R' は



ならびに、対応するヘテロアリール部位（ここに、アリール含有 R' 基の該アリール部分は4-9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含有する）よりなる群から選択され；

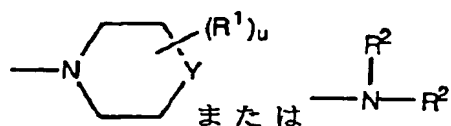
ここに、

YはOまたはSを表し；

R^1 、 R^2 および R^3 は前記定義に同じであって；

uは0、1または2であり；

但し、 R^7 が



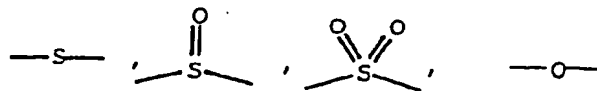
であって、Aユニットがフェニル、Bユニットがフェニレン、mが1、nが2であってtが0である場合、xは1または2であり；

* $\text{—(CH}_2\text{)}_v\text{ZR}^8$ 、ここに、

vは0または1ないし4の整数であり；

および

Zは以下のものを表し；



R^8 は、次の、

1ないし12個の炭素のアルキル；

6ないし10個の炭素のアリール；

4-9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含むヘテロアリール；

アリールアルキル、ここに、該アリール部分は6ないし12個の炭素を含有し、該アルキル部分は1ないし4個の炭素を含有する；

ヘテロアリール—アルキル、ここに、該アリール部分は4-9個の

炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含有し、該アルキル部分は1-4個の炭素を含有する；

$-C(O)R^9$ 、ここに、 R^9 は2-6個の炭素のアルキル、6-10個の炭素のアリール、4-9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含むヘテロアリール、またはアリールアルキル（該アリール部分は6-10個の炭素を含有するか、あるいは、4-9個の炭素と少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該アルキル部分は1-4個の炭素を含有する）；

よりなる群から選択され、

但し、

$-R^8$ が $-C(O)R^9$ である場合、Zは $-S-$ または $-O-$ ；

$-Z$ が $-O-$ である場合、 R^8 は $-(C_qH_{2q}O)_r$ 、 R^5 でもよく、ここに、q、rおよび R^5 は前記定義に同じ；

—該Aユニットがフェニル、該Bユニットがフェニレン、mが1、nが2であってvが0である場合、xは1または2；および

* $-(CH_2)_wSiR^{10}_3$ 、ここに、

wは1ないし3の整数；および

R^{10} は1ないし2個の炭素のアルキルを表し；

但し、該Tまたは R^6 基いづれかのアリールまたはヘテロアリール部分は、所望により、 $-(CH_2)_yC(R^{11})(R^{12})OH$ 、 $-(CH_2)_yOR^{11}$ 、 $-(CH_2)_ySR^{11}$ 、 $-(CH_2)_yS(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_yS(O)_2R^{11}$ 、 $-(CH_2)_ySO_2N(R^{11})_2$ 、 $-(CH_2)_yN(R^{11})_2$ 、 $-(CH_2)_yN(R^{11})COR^{12}$ 、 $-OC(R^{11})_2O-$ （ここに、両酸素原子はアリール環に結合している）、 $-(CH_2)_yCOR^{11}$ 、 $-(CH_2)_yCON(R^{11})_2$ 、 $-(CH_2)_yCO_2R^{11}$ 、 $-(CH_2)_yOCOR^{11}$ 、-ハロゲン、-CHO、-CF₃、-NO₂、-CNおよび $-R^{12}$ よりなる群から

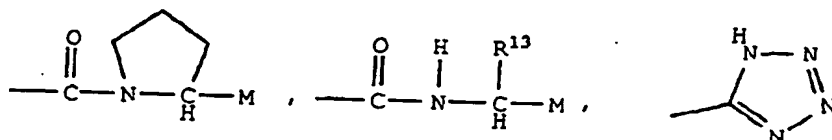
選択される2個までの置換基を有していてもよく、ここに、

y は 0 - 4 ;

R^{11} は H または 1 - 4 個の炭素のアルキルを表し ; および

R^{12} は 1 - 4 個の炭素の低級アルキルを表す ;

(e) G は $-PO_3H_2$ 、 $-M$ 、



を表し、ここに、

M は $-CO_2H$ 、 $-CON(R^{11})_2$ または $-CO_2R^{12}$ を表し ; および

R^{13} は 19 種の非環状の天然に生じるアミノ酸の側鎖のいずれかを表す]
を有する化合物またはその医薬上許容される塩。

2. ユニット A、B、T および R^6 のうち少なくとも 1 つがヘテロ芳香族環を含んでいる請求項 1 に記載の化合物。

3. 該 A および B ユニットのうち少なくとも 1 つがチオフェン環を含んでいる請求項 2 に記載の化合物。

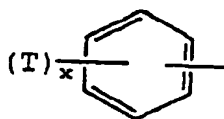
4. 該 D ユニットがカルボニル基である請求項 2 に記載の化合物。

5. 該 E ユニットにおいて、n が 2 であって、m が

1 である請求項 2 に記載の化合物。

6. 該 G ユニットが $-CO_2H$ である請求項 2 に記載の化合物。

7. A が、



であり、

B が p-フェニレンであって ;

アリール含有 T および R^6 基のアリール部分が環において炭素のみを含有している請求項 1 に記載の化合物。

8. 該Dユニットがカルボニル基である請求項7に記載の化合物。

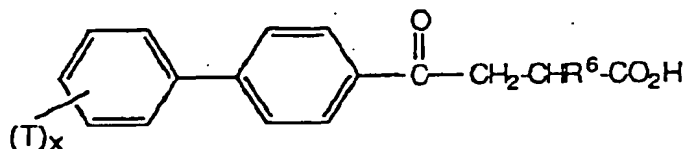
9. 該Eユニットにおいて、nが2であって、mが1である請求項7に記載の化合物。

10. 該Gユニットが $-CO_2H$ である請求項7に記載の化合物。

11. mが1であって；

R^6 が独立した置換基である請求項7に記載の化合物。

12. 式：



[式中、

xは1または2であって；

1つの置換基Tが、該AおよびB環との間の結合点に対して、該A環の4一位に位置する]

を有する請求項11記載の化合物。

13. mが2または3であって；

mが2である場合、両基 R^6 は独立した置換基であるか、あるいは一緒になってスピロ環を構成しているか、あるいは1つの基 R^6 は独立した置換基であって他方はスピロ環を構成し；

mが3である場合は、2つの基 R^6 が独立した置換基であって、1つの基 R^6 は環を構成しているか、あるいは2つの基 R^6 が環を構成して、1つの基 R^6 は独立した置換基となっているか、あるいは3つの基 R^6 が独立した置換基となっているか

である請求項7に記載の化合物。

14. mが1または2であって；

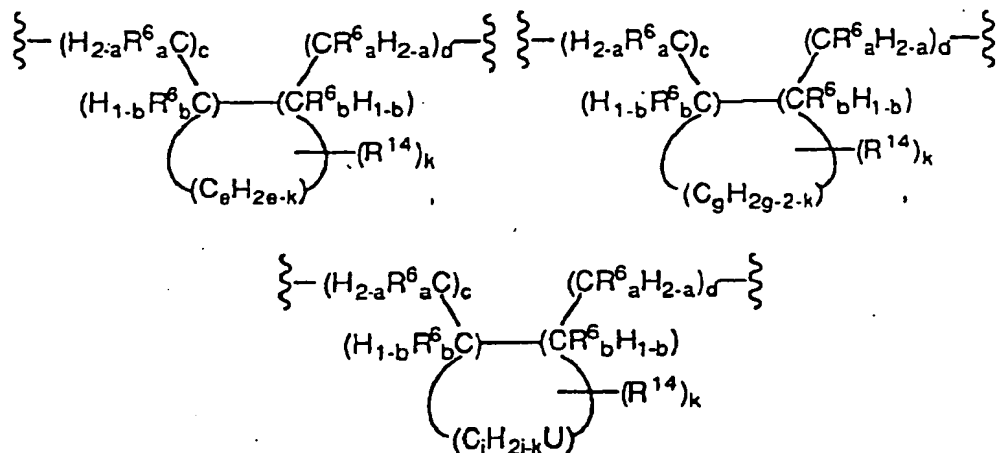
mが1である場合、基 R^6 は非スピロ環を構成し；

mが2である場合、両基 R^6 は一緒になって非スピロ環を構成しているか、あるいは1つの基 R^6 が独立した置換基であって、他方は非スピロ環を構成してい

るか

である請求項7に記載の化合物。

15. 該Eユニットが



[式中、aは0、1または2；bは0または1；cは0または1；dは0または1；c+dは0または1；eは1-5；gは3-5；iは0-4；kは0-2；基 R^6 の合計数は0、1または2；UはO、Sまたは NR^1 を表し；各基 R^{14} は独立して、以下の

- * 1-9個の炭素のアルキル；
- * アリールアルキル、ここに、該アルキル部分は1-7個の炭素を含有し、該アリール部分は6-10個の炭素を含有する；
- * 2-9個の炭素のアルケニル；
- * アリール-置換アルケニル、ここに、アルケニル部分は2-4個の炭素を含有し、アリール部分は6-10個の炭素を含有する；
- * 2-9個の炭素のアルキニル；
- * アリール-置換アルキニル、ここに、アルキニル部分は2-4個の炭素を含有し、アリール部分は6-10個の炭素を含有する；
- * 6-10個の炭素のアリール；
- * $-\text{COR}^2$ ；

*-CO₂R³;

*-CON(R²)₂;

*-(CH₂)_tR⁷、ここに、

tは0または1-4の整数; および

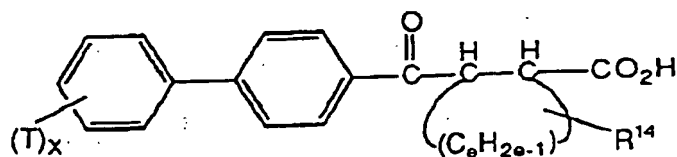
*-(CH₂)_vZR⁸、ここに、

vは0または1-3の整数であって、

Zは-S-または-O-を表す]

よりなる群から選択される請求項14に記載の化合物。

16. 式:



[式中、

添字xは1または2;

1つの置換基Tは、該AおよびB環の間の結合点に対して、該A環の4-位に位置する; および

eは2または3である]

を有する請求項15に記載の化合物。

17. 請求項1に記載の化合物および医薬上許容される担体とを含み、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有する組成物。

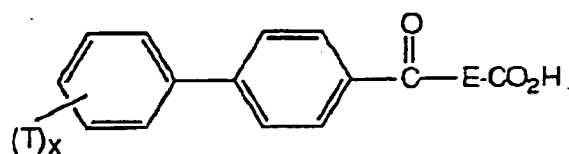
18. 変形性関節症、慢性関節リウマチ、敗血症性関節炎、歯周疾患、角膜潰瘍形成、蛋白尿、動脈瘤大動脈疾患、ジストロフィック表皮水疱症、炎症反応に導く状態、MMP活性によって媒介される骨減少症、顎関節症、または神経系の脱髄症の緩和; 腫瘍転移または外傷関節負傷後の変性軟骨喪失の遅延; アテローム性動脈硬化症斑破壊からの冠血栓症の軽減; または改善された出産コントロールのような効果を達成するためにヒトを治療する方法であって、該方法は、該ヒトにおける少なくとも1つのマトリックスメタロプロテアーゼの活性を阻害

するのに有効である量の請求項1に記載の化合物を投与し、それにより該効果を達成するものである治療方法。

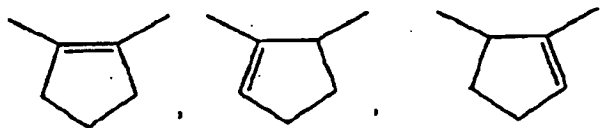
19. 該効果が変形性関節症の緩和である請求項18に記載の方法。

20. 該効果が腫瘍転移の遅延である請求項18に記載の方法。

21. 一般式：



[式中、Eは以下のものを表し；



Tは置換基を表し、および

xは1または2を表す]

を有する化合物。

22. 実施例1-5、13-22、26、31、33-34、40-177、179-181、183-444の化合物群から選択される化合物である請求項1に記載の化合物。

23. 該化合物が以下にリストした物質のうちのひとつである請求項22に記載の化合物：

実施例番号	名 称
196	4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2-(フェニルチオメチル)ブタン酸
197	4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2S-(フェニルチオメチル)ブタン酸

- 198 4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2R-(フェニルチオメチル)ブタン酸
- 114 4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2-(3-フェニルプロピル)ブタン酸
- 115 4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2R-(3-フェニルプロピル)ブタン酸
- 116 4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2S-(3-フェニルプロピル)ブタン酸
- 144 4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2-[2-(3-N,N-ジエチルカルバモイル)-フェニル]ブタン酸
- 145 4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2S-[2-(3-N,N-ジエチルカルバモイル)-フェニル]ブタン酸
- 146 4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2R-[2-(3-N,N-ジエチルカルバモイル)-フェニル]ブタン酸
- 85 4-[4-(4-ペンチルオキシフェニル)フェニル]-4-オキソ-2-(3-フェニルプロピル)ブタン酸
- 86 4-[4-(4-ペンチルオキシフェニル)

フェニル] - 4 - オキソ - 2 S - (3 - フ

エニルプロピル) ブタン酸

8 7 4 - [4 - (4 - ベンチルオキシフェニル)
フェニル] - 4 - オキソ - 2 R - (3 - フ
エニルプロピル) ブタン酸

9 9 4 - [4 - (4 - ベンジルオキシフェニル)
フェニル] - 4 - オキソ - 2 - (3 - フェ
ニルプロピル) ブタン酸

1 0 0 4 - [4 - (4 - ベンジルオキシフェニル)
フェニル] - 4 - オキソ - 2 S - (3 - フ
エニルプロピル) ブタン酸

1 0 1 4 - [4 - (4 - ベンジルオキシフェニル)
フェニル] - 4 - オキソ - 2 R - (3 - フ
エニルプロピル) ブタン酸

2 6 7 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) フェニ
ル] - 4 - オキソ - 2 - (2 - フタルイミ
ドエチル) ブタン酸

2 6 8 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) フェニ
ル] - 4 - オキソ - 2 S - (2 - フタルイ
ミドエチル) ブタン酸

2 6 9 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) フェニ
ル] - 4 - オキソ - 2 R - (2 - フタルイ
ミドエチル) ブタン酸

2 9 4 t r a n s - 5 - [4 - (4 - クロロフェ
ニル) フェニルカルボニル] - t r a n s
- 2 - フェニルチオ - シクロペンタンカル

ボン酸

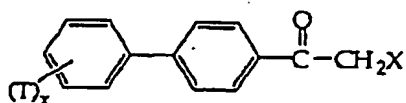
- 296 (1S, 2R, 5S) - trans-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルカルボニル] - trans-2-フェニルチオシクロペンタンカルボン酸
- 297 (1R, 2R, 5R) - trans-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルカルボニル] - trans-2-フェニルチオシクロペンタンカルボン酸
- 298 trans-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルカルボニル] - cis-2-(2-メトキシカルボニルフェニルチオ)シクロペンタンカルボン酸
- 299 (1S, 2S, 5S) - trans-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルカルボニル] - cis-2-(2-メトキシカルボニルフェニルチオ)シクロペンタンカルボン酸
- 300 (1R, 2R, 5R) - trans-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルカルボニル] - cis-2-(2-メトキシカルボニルフェニルチオ)シクロペンタンカルボン酸
- 360 trans-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルカルボニル] - trans-2-フタルイミドメチルシクロペンタンカルボン酸
- 361 (1S, 2R, 5S) - trans-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルカルボニル]

ルボニル] - t r a n s - 2 - フタルイミ
ドメチルシクロペンタンカルボン酸

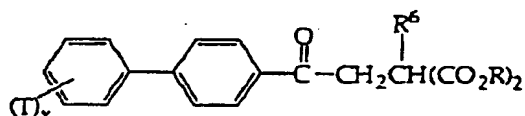
362 (1 R, 2 S, 5 R) - t r a n s - 5 -
[4 - (4 - クロロフェニル) フェニルカ
ルボニル] - t r a n s - 2 - フタルイミ
ドメチルシクロペンタンカルボン酸

24. 一般的方法Bに従い、以下の工程：

1) T-置換されたハロメチルビフェニルケトン：



を R^6 -置換されたジアルキルマロネートと反応させて、



を得；

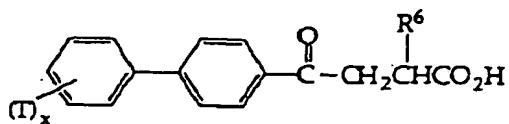
2) 後者を対応する二酸または酸-エステルに変換し、次いで、

3) 加熱して脱カルボキシル化し、所望の生成物を得

る；

ことを備え、

マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し、一般式：



[式中、

Tはハロゲン、xは1または2、および

R^6 は、

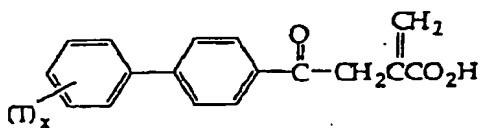
a) アリールアルキル、ここに、該アリール部分はフェニルであって、該アルキル部分は1-4個の炭素を含有しており；あるいは

b) $-(CH_2)_t R^7$ 、ここに、 t は1-5の整数であって、 R^7 は芳香族残基を含むN-イミドイル基である]

の構造を有する化合物を製造する方法。

25. 一般的方法Dに従い、以下の工程：

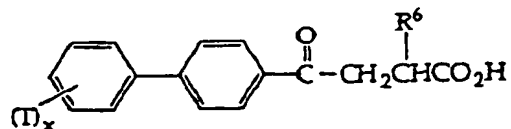
1) 適当な触媒の存在下で、



を $R^8 SH$ と反応させて、所望の付加生成物を得る：

ことを備え、

マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し、一般式：



[式中、

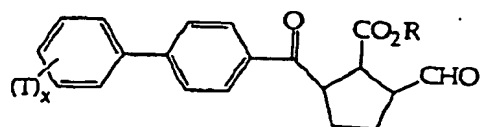
T はハロゲン、 x は1または2、および

R^6 は $-(CH_2)_v Z R^8$ 、ここに、 v は1、 Z はSであって、 R^8 は6-10個の炭素のアリールまたはアリールアルキル（該アリール部分は6ないし12個の炭素を含有し、該アルキル部分は1ないし4個の炭素を含有する）である]

の構造を有する化合物を製造する方法。

26. 一般的方法Kに従い、以下の工程：

1)



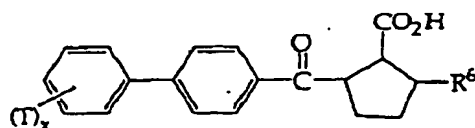
を還元剤と反応させて、 $-CHO$ 基をアルコール $-CH_2OH$ に変換し；

2) 該アルコールを、置換可能が容易な基を含む誘導体に変換し；次いで、

3) 該誘導体を塩基および芳香族残渣を含有するイミドとで処理して、所望の生成物を得る；

ことを備え、

マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し、一般式：

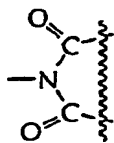


[式中、

Tはハロゲン、xは1または2、および

R^6 は $-(CH_2)_t$ 、 R^7 、ここに、tは1であって、

R^7 は芳香族残基を含むN-イミドイル基



を示す]

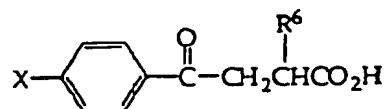
の構造を有する化合物を製造する方法。

27. 一般的方法Fに従い、以下の工程：

1) Tがエーテル $-OR^4$ 、Aがフェニル、xが1または2であって、Me tが金属原子である

式： $(T)_x A-Me t$ の有機金属と、

式：

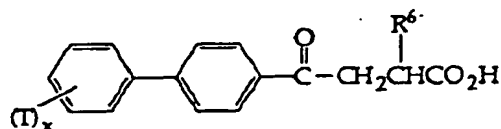


[式中、Xはハロゲンまたはトリフラートを示す]

の芳香族とをパラジウムの可溶性錯体の存在下で反応させて、所望の化合物の得られた形成体とのカップリングする；

ことを備え、

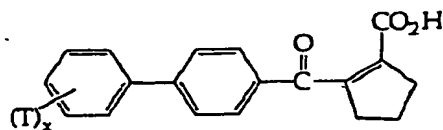
マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し、一般式：



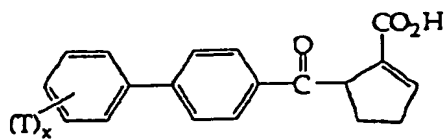
[式中、Tはエーテル-OR⁴、ここに、R⁴は1-6個の炭素のアルキル、またはベンジル；xは1または2；およびR⁶はアリールアルキル、ここに、該アリール部分は6-10個の炭素を含み、該アルキル部分は1-8個の炭素を含む]の構造を有する化合物を製造する方法。

28. 一般的方法Gに従い、以下の工程：

1)



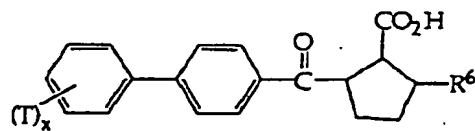
を塩基で処理して、ケトンのカルボニル基との共役から二重結合を移動し、



を形成させ、しかる後、この物質を HSR^8 で処理して、所望の付加化合物を得る；

ことを備え、

マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し、一般式：



〔式中、

T はハロゲンまたはエーテル OR^4 、ここに、 R^4 は 1 - 12 個の炭素のアルキル、アリールアルキル（該アリール部分は 6 - 10 個の炭素を含有し、該アルキル部分は 1 - 4 個の炭素を含有する）で、

x は 1 または 2、および

R^6 は $-(\text{CH}_2)_v\text{ZR}^5$ 、ここに、v は 0、Z は S、および R^5 は 6 - 10 個の炭素のアリール、またはアリールアルキル（該アリール部分は 6 - 12 個の炭素を含有し、該アルキル部分は 1 - 4 個の炭素を含有する）

の構造を有する化合物を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤としての、置換された4-ビアリール酪酸または5-ビアリール吉草酸およびその誘導体

本出願は、1994年11月15日に出願された第08/339,846号の一部継続出願であり、この出願を引用して本明細書の一部とみなす。

分野

本発明は酵素阻害剤、さらに詳しくは、マトリックスメタロプロテアーゼを阻害するのに有用な、新規4-ビアリール酪酸または5-ビアリール吉草酸化合物またはその誘導体に関する。

背景

マトリックスメタロプロテアーゼ（別名、マトリックスメタロエンドープロテイナーゼまたはMMP）は、限定されるものではないが、インタースティシャルコラゲナーゼ（別名、MMP-1）、ストロメライシン（別名、プロテオグリカナーゼ、トランシン、またはMMP-3）、ゼラチナーゼA（別名、72 kDa-ゼラチナーゼまたはMMP-2）およびゼラチナーゼB（別名、95 kDa-ゼラチナーゼまたはMMP-9）を含む亜鉛エンド

プロテイナーゼのファミリーである。これらのMMPは、TIMP (Tissue Inhibitor of MetalloProteinase (メタロプロテイナーゼの組織阻害剤)) として知られた天然の蛋白性阻害剤と共に、繊維芽細胞および軟骨細胞を含めた種々の細胞によって分泌される。

これらのMMPの全ては、関節軟骨または基底膜の種々の結合組織成分を破壊できる。各MMPは、それ自体の蛋白分解活性を呈することができる前に、分泌後の過程で切断されなければならない不活性なプロ酵素として分泌される。マトリックス破壊効果に加えて、MMP-3のごときこれらのMMPのあるものは、MMP-1およびMMP-9のごとき他のMMPに対するイン・ビボ(in vivo) アクチベーターとしての条件を満たしている (A. Ho, H. Nagase, Arch Biochem. Biophys., 267, 211-16(1988); Y. Oagata, J.J. Enghild, H. Nagase, J. Biol. Chem., 267, 3581-84(1992))。かくして、蛋白分解活性のカスケードは、

過剰のMMP-3によって開始され得る。これにより、特異的MMP-3阻害剤は、かかる阻害剤によって直接的には阻害されない他のMMPの活性を制限することとなる。

また、MMP-3はエラスターゼのごとき他のプロテイナーゼの内因性阻害剤を切断し、従って、不活化できるということが報告されている (P. G. Winyard, Z. Zhang, K. Chindwick, D. R. Blake, R. W. Carrell G., Murphy, FEBS Letts., 279, 1, 91-94(1991))。かくし

て、MMP-3の阻害剤は、破壊的プロテイナーゼの内因性阻害剤のレベルを修飾することによって他の破壊的プロテイナーゼの活性に影響を与えることができる。

多数の病気が、過剰のまたは望まないマトリックス破壊的なメタロプロテアーゼ活性によって、あるいはTIMPに対するMMPの比率のアンバランスによって媒介されると考えられている。これらは、a) 変形性関節症 (Woessnerら, J. Biochemical Chem., 259(6), 3633-3638(1984); J. Rheumatol., 10, 852-860(1983))、b) 慢性関節リウマチ (D. E. Mullinsら, Biochim. Biophys. Acta, 695, 117-214(1983); Arthritis and Rheumatism, 20, 1231-1239(1977); Arthritis and Rheumatism, 34, 1076-1105 (1991))、c) 敗血症性関節炎 (R. J. Williamsら, Arthr. Rheum., 33, 533-41(1990))、d) 腫瘍転移 (R. Reichら, Cancer Res., 48, 3307-3312(1988), および L. M. Matrisianら, Proc. Nat'l Acad. Sci., USA, 83, 9413-7(1986))、e) 歯周疾患 (C. M. Overallら, J. Periodontal Res., 22, 81-88(1987))、f) 角膜の潰瘍化 (F. R. Burnsら, Invest. Ophthalmol., 30, 1569-1575(1989))、g) 蛋白尿 (W. H. Baricosら, Biochem. J., 254, 609-612(1988))、h) アテローム性動脈硬化症斑破壊からの冠動脈血栓症 (A. M. Henneyら, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 88, 8154-8158(1991))、i) 動脈瘤大動脈疾患 (N. VineおよびJ. T. Powell, Clin. Sci., 81, 233-9(1991))、j) 出産コ

ントロール (J. F. Woessnerら, Steroids, 54, 491-499(1989))、k) ジスト

ロフォビック表皮水疱症 (A. Kronbergerら, *J. Invest. Dermatol.*, 79, 208-211(1982))、および1) 外傷性関節負傷後の変性軟骨喪失、炎症反応に導く状態、MMP活性によって媒介される骨減少症、顎関節症、神経系の脱髄症等 (*J. Neurochem.*, 50, 688-694(1988)) を含む。

新しい療法に対する要求は、関節炎の場合に特に重要である。変形性関節症 (OA)、慢性関節リウマチ (RA) および敗血症性関節炎は、関節軟骨を進行的に失い、従って、正常関節の機能を喪失するものである。非ステロイド系抗炎症薬剤 (NSAID) が痛みおよび腫れを制御するために投与されてきたが、軟骨喪失を予防または遅延させることができる市販の医薬はない。これらの病気の最後の結果は、関節取替え外科手術によってのみ治療可能な関節の機能の全喪失である。MMP阻害剤は、軟骨喪失の進行を停止または逆行させ、外科的介入を緩和または遅延させることが期待される。

プロテアーゼは、転移性癌の進行におけるいくつかの段階での臨床的な要素となる。この目的では、基底膜における構造蛋白質の分解は、一次部位における腫瘍の拡張、この部位からの回避、ならびに離れた二次部位におけるホーミングおよび侵入を引き起こす。また、腫瘍誘導脈管形成は腫瘍増殖に必要であって、蛋白分解組織再形成に依存している。種々のタイプのプロテアーゼでの

トランスフェクション実験は、マトリックスメタロプロテアーゼ、特にゼラチナーゼAおよびB (各々、MMP-2およびMMP-9) がこれらの過程で支配的な役割を演じていることを示している。この分野の概要については、*Biochimica et Biophysica Acta* 695(1983), 177-214; *Eur. Respir. J.* 7(1994), 2062-2072; *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 4(1993), 197-250 を参照のこと。

さらに、天然マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤TIMP-2 (蛋白質) による細胞外マトリックスの分解の阻害は癌増殖を阻止し (*Cancer Res.* 52, 701-708, 1992)、TIMP-2は実験系で腫瘍誘導脈管形成を阻害する (*Science* 248, 1408-1410, 1990) ことが示されている。総説については、*Annals of the New York Academy of Science* 1994, 222-232 を参照。さらに、合成マトリック

メタロプロテアーゼ阻害剤、バチマスタット (batimastat) は、腹腔内投与したとき、ヌードマウスの正常位モデルにおいてヒト結腸腫瘍増殖および拡大を阻害し (Cancer Res. 54, 4726-4728, 1994)、ヒト卵巣癌移植片を有するマウスの生存期間を延長する (Cancer Res., 53, 2087-2091, 1993) ことが示された。この化合物および関連化合物の使用は WO-A-9321942 に記載されている。

転移性癌を遅延させ、腫瘍後退を促進し、癌細胞増殖を阻害し、変形性関節症に関連する軟骨喪失を遅延また

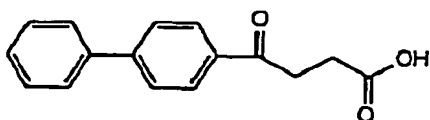
は予防し、または前記した他の疾患を治療するためのメタロプロテアーゼの使用を特許請求するいくつかの特許または特許出願がある (例えば、WO-A-9519965、WO-A-9519956、WO-A-9519957、WO-A-9519961、WO-A-9321942、WO-A-9321942、WO-A-9421625、US 4, 599, 361号; US 5, 190, 937号; 1993年12月22日に公開された EP 0574758 A1; 1988年8月3日に公開された EP 026436 A1; および 1992年12月30日に公開された EP 0520573 A1)。これらの特許の好ましい化合物は、一端に亜鉛錯体形成基 (ヒドロキサム酸、チオール、カルボン酸またはホスフィン酸) を有するペプチド骨格と種々の側鎖とを有するものであり、両者は天然アミノ酸で見いだされるものならびにより新規な官能基を持つものである。かかる小さなペプチドは、しばしば、吸収が不良であり、低い経口生物学的利用能 (バイオアベイラビリティ) を呈する。また、それらは、迅速な蛋白分解代謝に付され、従って、半減期は短い。その例として、バチマスタットは WO-A-9321942 に記載されている化合物であるが、腹腔内投与できるに過ぎない。

ある種の 3-ピフェノイルプロピオン酸および 4-ピアリーロイル酪酸が、抗炎症剤、抗血小板凝集剤、抗起炎剤、抗増殖剤、低脂肪血症、抗リウマチ剤、鎮痛薬お

よび低コレステロール血症剤として文献に記載されている。これらのいずれの例においても、特許請求する治療効果についてのメカニズムとして MMP 阻害に言

及されているものはない。また、ある種の関連化合物が液晶の調製において中間体として使用されている。

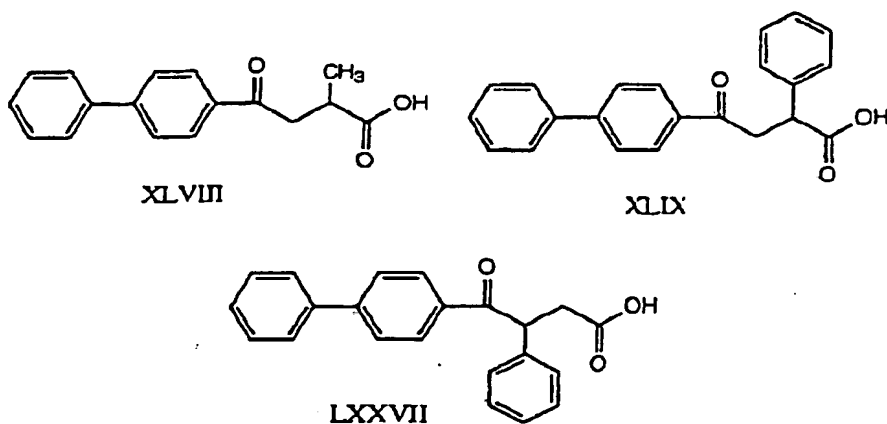
特に、米国特許第3,784,701号は、炎症および痛みを治療するためのある種の置換されたベンゾイルプロピオン酸を特許請求している。これらの化合物は以下の3-ビフェノイルプロピオン酸（別名、フェンプフェン）を含む。



フェンプフェン

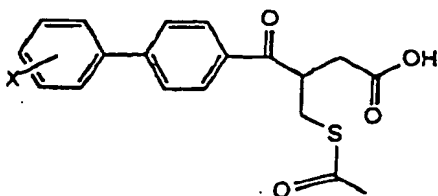
R. G. Childら, J. Pharm. Sci., 66, 466-476(1977)は、フェンプフェンのいくつかの同族体の構造-活性関係を記載している。これらは、ビフェニル環が置換されているか、あるいはプロピオン酸部分がフェニル、ハロゲン、ヒドロキシルまたはメチルで置換されているか、あるいはカルボン酸またはカルボニル基が種々の誘導体に変換されているいくつかの化合物を含む。1の分子中に4'-置換ビフェニルと置換されたプロピオン酸部分とを組み合わせる含有する化合物は記載されていない。

以下に示したフェニル（化合物 XLIVおよび LXXVII）およびメチル（化合物 XLV III）置換化合物は不活性と記載されている。



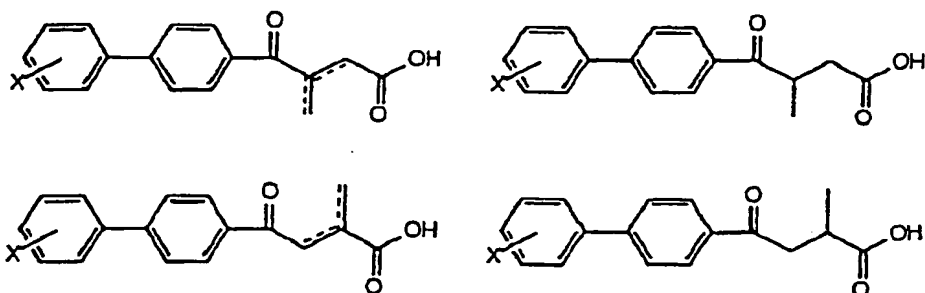
K. K. Kameoら, Chem. Pharm. Bull., 36, 2050-2060および J P 6 2 1 3 2 8

25号は、ある種の置換3-ビフェノイルプロピオン酸誘導体および以下のものを含めたその同族体を記載している。プロピオン酸部分に他の置換基を持つ種々の化合物が記載されているが、それらはビフェニル残基を含有しない。



X = H、4' - Br、4' - Cl、
4' - CH₃ および 2' - Br

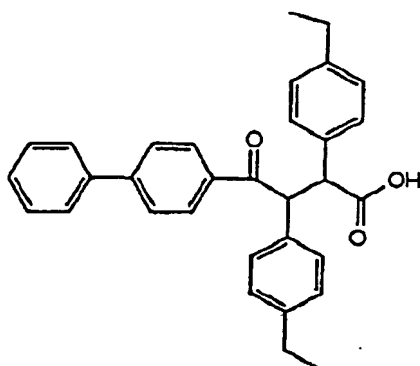
H. Cousseら, Eur. J. Med. Chem., 22, 45-57(1987)は、以下のメチルおよびメチレン置換3-ビフェノイルプロピオン酸およびプロペン酸を記載している。カルボニルがCHOHまたはCH₂のいずれかで置換された対応する化合物も記載されている。



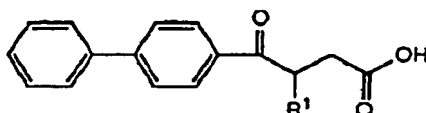
X = H、Cl、Br、CH₃O、F および NH₂

Tomae のドイツ国特許出願第1957750号は、ある種の前記メチレン置換ビフェノイルプロピオン酸を記載している。

M. A. El-Hashshら, Revue Roum. Chim., 23, 1581-1588(1978)は、以下のビフェニル化合物を含めた α -アロイルアクリル酸エポキシドから誘導された生成物を記載している。ビフェニル部分が置換された化合物は記載されていない。

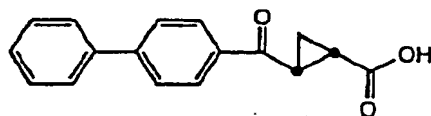


T. Kitamura らの日本国特許出願第 84-65795 号 (840404) は、以下のものを含めた液晶の生産のための中間体として使用されるある種のビフェニル化合物を記載している。これらの中間体では、該ビフェニルは置換されていない。

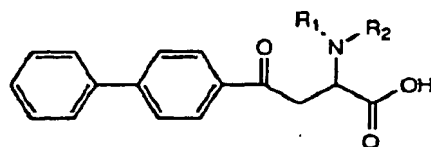


$R^1 = 1 - 10$ 個の炭素のアルキル

ドイツ国特許第 2854475 号は、中間体として以下の化合物を使用している。該ビフェニル基は置換されていない。



A. Sammour, Egypt J. Chem., 15, 311-327(1972)および J. Couqueletら, Bull. Soc. Chim. Fr., 9, 3196-9(1971)は、以下のものを含めたある種のジアルキルアミノ置換ビフェノイルプロピオン酸を記載している。いずれの場合にも、置換されたビフェニルではない。



$R_1, R_2 =$ アルキル、ベンジル、H
および窒素と一緒にあったモルホリン環

先行技術のペプチドをベースとした化合物に対して改良された生物学的利用性および生物学的安定性を有し、特定の標的MMPに対する使用が最適化できる効果的なMMP阻害剤が望まれる。かかる化合物が本出願の主題である。

概要

本発明は、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し、一般式：



を有する化合物に関する。

前記一般式 (I) において、 $(T)_x A$ は 1-2 個の原子の N、O または S を含有する置換または非置換芳香

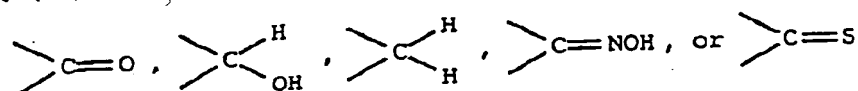
族 6 員環またはヘテロ芳香族 5-6 員環を表す。T は 1 個以上の置換基を表し、添字 x はかかる置換基の数を表し、A は、A 環または A ユニットと命名される芳香族またはヘテロ芳香族環を表す。N が A 環における S または O いずれかと結合され使用される場合、これらのヘテロ原子は少なくとも 1 個の炭素原子によって隔てられる。

置換基 T は、独立して、ハロゲン；アルキル；ハロアルキル；アルケニル；アルキニル； $-(CH_2)_p$ Q (ここに、p は 0 または 1-4 の整数)；およびアルケニル-Q (ここに、該アルケニル部位は 2-4 個の炭素よりなる) からなる群から選択される。後者の 2 個の基における Q は、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-OCOR^2$ 、 $-SOR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-COR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)COR^2$ 、 $-N(R^2)CO_2R^3$ 、 $-N(R^2)CON(R^2)_2$ 、 $-CHN^4$ 、 $-OR^4$ 、および $-SR^4$ からなる群から選択される。これらの式において、 R^2 は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリール-アルキルを表す； R^3 はアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリール-アルキルを表し； R^4 は H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール-アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アシル、またはアルキレンオ

キシ、あるいは末端がH、アルキル、またはフェニルであるポリアルキレンオキシを表す。Qに結合した、あるいはQの一部である部位における不飽和性は、少なくとも1個の炭素原子によってQのいずれかのN、OまたはSから隔てられる。A環は置換されていないか、あるいは2個までの置換基Tを有することができる。従って、添字xは0、1または2である。

一般式(I)において、BはN、OまたはSの1-2個の原子を含有する芳香族6員またはヘテロ芳香族5-6員環を表す。これをB環またはBユニットという。NがB環におけるSまたはOいずれかと結合して使用される場合、これらのヘテロ原子は少なくとも1個の炭素原子によって隔てられている。

一般式(I)において、Dは



を表す。

一般式(I)において、Eはm個の置換基 R^6 を有するn個の炭素原子の鎖を表し、ここに、 R^6 基は独立した置換基であるか、またはスピロまたは非スピロ環を構成する。環は2つの方法で形成され得る：a) 2個の基 R^6 が結合し、該2個の R^6 基が結合した鎖原子と、いずれかの介在する鎖原子とが一緒になって、3-7員環を構成する、あるいはb) 1個の基 R^6 が、この1個の

基 R^6 が存在する鎖に結合し、該 R^6 基が結合した鎖原子と、いずれかの介在鎖原子とが一緒になって、3-7員環を構成する。鎖における炭素原子の数nは2または3であって、 R^6 置換基の数mは1-3の整数である。全部の R^6 基における炭素の数は少なくとも2である。

各々の基 R^6 は独立して以下のものから選択される：

*アルキル、但し、もしAユニットがフェニルであり、Bユニットがフェニレンであり、mが1であってnが2である場合、xは1または2；

*アリール、但し、もし該Aユニットがフェニルであり、該Bユニットがフェニレンであり、該アリール基がフェニルであり、nが2であってmが1または2である場合、xは1または2；

*ヘテロアリール；

*アリールアルキル；

*ヘテロアリールーアルキル；

*アルケニル；

*アリール置換アルケニル；

*ヘテロアリール置換アルケニル；

*アルキニル；

*アリール置換アルキニル；

*ヘテロアリール置換アルキニル；

* $-(CH_2)_tR^7$ 、ここに、 t は0または1-5の整数であって、 R^7 は以下のものから選択され、

*N-フタルイミドイル；

*N-(1, 2-ナフタレンジカルボキシイミドイル)；

*N-(2, 3-ナフタレンジカルボキシイミドイル)；

*N-(1, 8-ナフタレンジカルボキシイミドイル)；

*N-インドリル；

*N-(2-ピロロジノイル)；

*N-スクシンイミドイル；

*N-マレイミドイル；

*3-ヒダントインイル；

*1, 2, 4-ウラゾリル；

*アミド；

*ウレタン；

*ウレア；および

*N原子を含有し、それを介して結合し、1個の別のOまたはSを含む非芳香族置換または非置換複素環；および

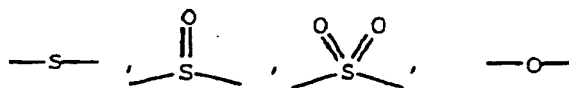
*アミノ；

*対応するヘテロアリール部位、ここに、アリールー含有 R^7 基の該ア

リール部分は4-9個の炭素原子および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含む。但し、 R^7 が非芳香族複素環またはアミノ基で、 t が0、 m が1であって n が2である場合、 x

は1または2である；および

* $-(CH_2)_v Z R^8$ 、ここに、 v は0または1-4の整数で、 Z は以下のものを表し、



R^8 は以下のものから選択され、

*アルキル；

*アリール；

*ヘテロアリール；

*アリールアルキル；

*ヘテロアリール-アルキル；および

* $-C(O)R^9$ 、ここに、 R^9 は少なくとも2個の炭素のアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリール-アルキル；

但し、

- R^8 が $-C(O)R^9$ である場合、 Z はSまたはOであり；

- Z がOである場合、 R^8 はアルキレンオキシ、または末端がH、アルキルもしくはフェニルであるポリアルキレンオキシであり；および

- 該Aユニットがフェニル、該Bユニ

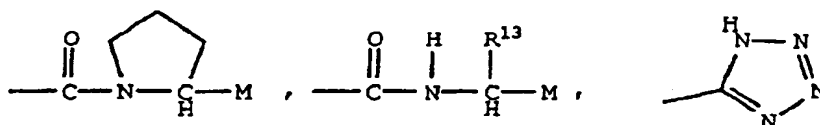
ットがフェニレン、 m が1、 n が2であって v が0である場合、 x は1または2である；および

*トリアルキルシリル-置換アルキル。

さらに、 T または R^6 基いずれかのアリールまたはヘテロアリール部分は、所望により、 $-(CH_2)_v C(R^{11})(R^{12})OH$ 、 $-(CH_2)_v OR^{11}$ 、 $-(C$

H_2), SR^{11} 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{N}(\text{R}^{11})\text{COR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}^{11})_2\text{O}-$ (ただし、両酸素原子はアリール環に結合している)、 $-(\text{CH}_2)_y\text{COR}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{CON}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_y\text{OCOR}^{11}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{R}^{12}$ よりなる群から選択される2個までの置換を有していてもよく、ここに、 y は0-4を； R^{11} はHまたは低級アルキルを；および R^{12} は低級アルキルを表す。

一般式 (I) において、 G は $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{M}$ 、



のいずれかを表し、ここに、 M は $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$ または $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ を表し、 R^{13} は19種の

非環状の天然に生じるアミノ酸の側鎖のいずれかを表す。これらの化合物の医薬上許容される塩も本発明の範囲内のものである。

先行技術の最も関連する参照化合物では、分子のビフェニル部分は置換されておらず、プロピオン酸または酪酸部分は置換されていないか、あるいは単一のメチルまたはフェニル基を有している。より大きなフェニル基の存在は、先行技術の化合物が抗炎症性鎮痛剤として不活性であると報告されている。例えば、R. G. Child ら, J. Pharm. Sci., 66,466-476(1977)参照。対照的に、今回、優れた MMP 阻害活性を呈する化合物は分子のプロピオン酸または酪酸部分にかなりのサイズの置換基を有することが判明した。また、プロピオン酸または酪酸部分が最適に置換された場合、本発明の非置換ビフェニル化合物は現実の薬物候補と考えられる十分に活性を有するものの、最良のMMP阻害剤のビフェニル部分は、好ましくは、4' 位に置換基を有するものである。

前記した化合物に加え、本発明は、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性

を有する医薬組成物にも関し、該組成物は前記し、さらに詳細に後記して説明する本発明の化合物と、医薬上許容される担体とからなる。

また、本発明は、効果を達成するためのヒトを治療する方法にも関し；ここに、該効果は、変形性関節症、慢性関節リウマチ、敗血症性関節炎、歯周疾患、角膜潰瘍形成、蛋白尿、動脈瘤大動脈疾患、ジストロフィック

表皮水疱症、炎症反応に導く状態、MMP活性によって媒介される骨減少症、顎関節症、または神経系の脱髄症の緩和；腫瘍転移の遅延や外傷性関節傷害後の変性軟骨喪失の遅延；アテローム性動脈硬化症斑破壊からの冠血栓症の軽減；または改善された出産コントロールであり；該方法は、少なくとも1のマトリックスメタロプロテアーゼの活性を阻害するのに有効であり、その結果、所望の効果が達成される、前記し、さらに後記で詳細に説明する本発明の化合物の一定量を投与することよりなる。

図面の記載

本発明は、図面を参照することにより、以下の詳細な説明からよく理解することができるであろう。

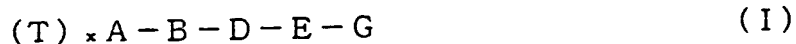
図1は、40mg/kg (p.o.)での本発明化合物による雄BDF1マウスにおけるB16、F10の実験的転移の阻害を示すグラフである。

図2は、10mg/kg (p.o.)での本発明化合物による雄BDF1マウスのB16、F10の自然発生的転移の阻害を示すグラフである。

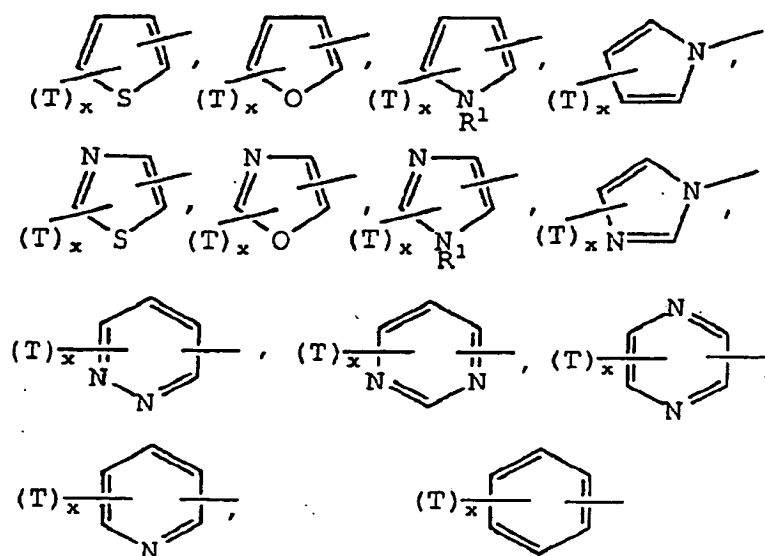
図3は、40mg/kg (p.o.)での本発明化合物による雌Balb/c nu/nuマウスのSKOV-3の腹水の阻害を示すグラフである。

詳細な説明

より詳しくは、本発明の化合物は、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し、一般式：



[式中、(T) × Aは：



よりなる群から選択される置換または非置換の芳香族またはヘテロ芳香族部位を表し、ここに、 R^1 はHまたは1-3個の炭素のアルキルを表す]を有する物質である。

これらの構造式において、芳香族環はA環またはAユニットといい、各Tは、T基またはTユニットと呼ぶ置換基を表す。置換基Tは、独立して、ハロゲン（-F、-Cl、-Brおよび-I）；1-10個の炭素のアル

キル；1-10個の炭素数のハロアルキル；2-10個の炭素のアルケニル；2-10個の炭素のアルキニル； $-(CH_2)_pQ$ （ここに、 p は0または1-4の整数）、または、 $-アルケニル-Q$ （ここに、該アルケニル部位は2-4個に炭素からなる）よりなる群から選択される。後者の2つの基の各々におけるQは6-10個の炭素のアリール；4-9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含むヘテロアリール；-CN；-CHO；-NO₂；-CO₂R²；-OCOR²；-SO³；-SO₂R³；-CON(R²)₂；-SO₂N(R²)₂；-C(O)R²；-N(R²)₂；-N(R²)COR²；-N(R²)CO₂R³；-N(R²)CON(R²)₂；-CHN₄；-OR⁴；および-SR⁴よりなる群から選択される。該基R²、R³およびR⁴は以下のごとくに定義される。

R²はH；1-6個の炭素のアルキル；6-10個のアリール；4-9個の炭

素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子からなるヘテロアリール；アリールアルキル（ここに、該アリール部分は6-10個の炭素を含有し、アルキル部位は1-4個の炭素を含有する）；またはヘテロアリール-アルキル（ここに、該ヘテロアリール部位は4-9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含有し、アルキル部位は1-4個の炭素を含有する）を表す。

R^3 は1-4個の炭素のアルキル；6-10個の炭素

のアリール；4-9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含むヘテロアリール；アリールアルキル（ここに、該アリール部分は6-10個に炭素を含有し、アルキル部分は1-4個の炭素を含有する）；ヘテロアリール-アルキル（ここに、該ヘテロアリール部分は4-9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含有し、アルキル部分は1-4個の炭素を含有する）を表す。

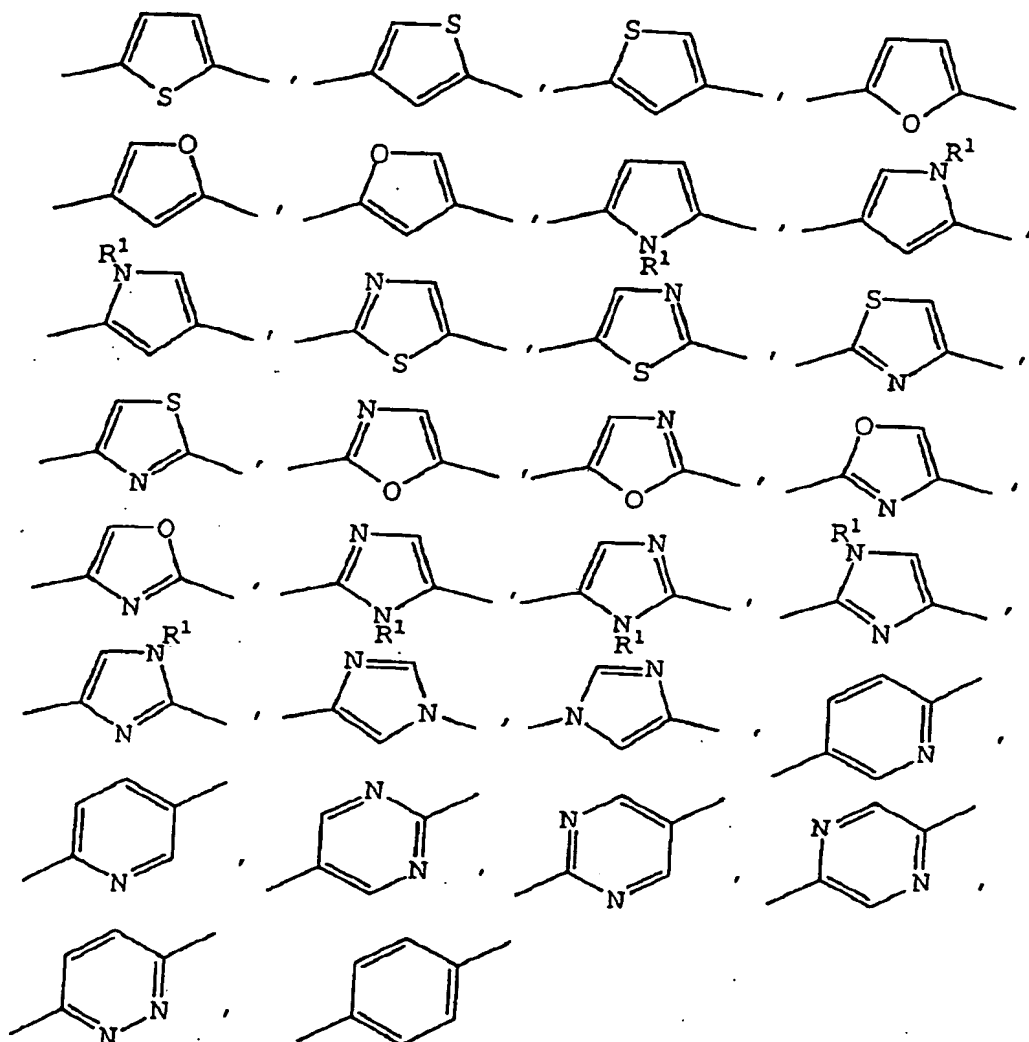
R^4 はH；1-12個の炭素のアルキル；6-10個の炭素のアリール；4-9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSのヘテロ原子を含むヘテロアリール；アリールアルキル（ここに、該アリール部分は6-10個の炭素を含有し、該アルキル部分は1-4個の炭素を含有する）；ヘテロアリール-アルキル（ここに、該ヘテロアリール部分は4-9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含み、アルキル部分は1-4個の炭素を含有する）；2-12個の炭素のアルケニル；2-12個の炭素のアルキニル； $-(C_qH_{2q}O)_rR^5$ （ここに、 q は1-3、 r は1-3であって、 R^5 はH（但し q は1以上）、あるいは R^5 は1-4個の炭素のアルキル、またはフェニルである）； $-(CH_2)_sX$ （ここに、 s は2-3であって、 X はハロゲンである）；または $-C(O)R^2$ を表す。

Qに結合した部位またはQの一部である部位のいずれかの不飽和性は、少なくとも1個の炭素原子によってい

ずれかのN、OまたはSから隔てられ、 x で表示される置換基の数は0、1また

は2である。

一般式 (I) において、Bは

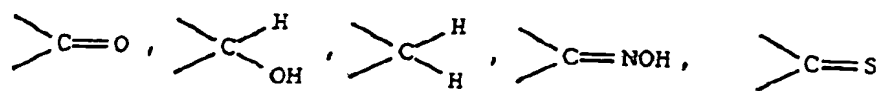


[式中、R¹は前記定義に同じ]

よりなる群から選択される芳香族またはヘテロ芳香族環

を表す。これらの環をB環またはBユニットという。

一般式 (I) において、Dは以下の部位を表す。



一般式 (I) において、Eは、R⁶基またはR⁶ユニットと呼ばれるm個の置換

基 R^6 を有する n 個の炭素原子の鎖を表す。該 R^6 基は、独立して、置換基であるか、あるいはスピロまたは非スピロ環を構成する。環は2つの方法で形成され得る：a) 2個の基 R^6 が結合し、該2個の R^6 基が結合した鎖原子と、いずれかの介在鎖原子とが一緒になって、3～7員環を構成する、あるいは、b) 1個の基 R^6 が、この1個の基 R^6 が存在する鎖に結合し、該 R^6 基が結合した鎖原子と、いずれかの介在鎖原子とが一緒になって、3～7員環を構成する。鎖における炭素原子の数 n は2または3であって、 R^6 置換基の数 m は1～3の整数である。 R^6 基における全部の炭素の数は少なくとも2である。

各 R^6 は、独立して、1)～14)として以下にリストする置換基よりなる群から選択される。

1) R^6 基は1～10個の炭素のアルキルであってもよい。但し、もしAユニットがフェニル、Bユニットがフェニレン、 m が1、 n が2であって、該アルキル基がDユニットに対して α 炭素上にあれば、 x は1または2である。

2) R^6 基は6～10個の炭素のアリールであってもよい。但し、もしAユニットがフェニル、Bユニットがフェニレン、該アリール基がフェニル、 n が2であって、 m が1または2であれば、 x は1または2である。

3) R^6 基は4～9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子よりなるヘテロアリールであってもよい。

4) R^6 基はアリールアルキルであってもよい（該アリール部分は6～10個の炭素を含有し、該アルキル部分は1～8個の炭素を含有する）。

5) R^6 基はヘテロアリールアルキルであってもよい（該ヘテロアリール部分は4～9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含み、アルキル部分は1～8個の炭素を含有する）。

6) R^6 基は2～10個の炭素のアルケニルであってもよい。

7) R^6 基はアリールアルケニルであってもよい（該アリール部分は6～10個の炭素を含有し、アルケニル部分は2～5個の炭素を含有する）。

8) R^6 基はヘテロアリールアルケニルであってもよい（該ヘテロアリール部分は4～9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含有

し、該アルケニル部位は2-5個の

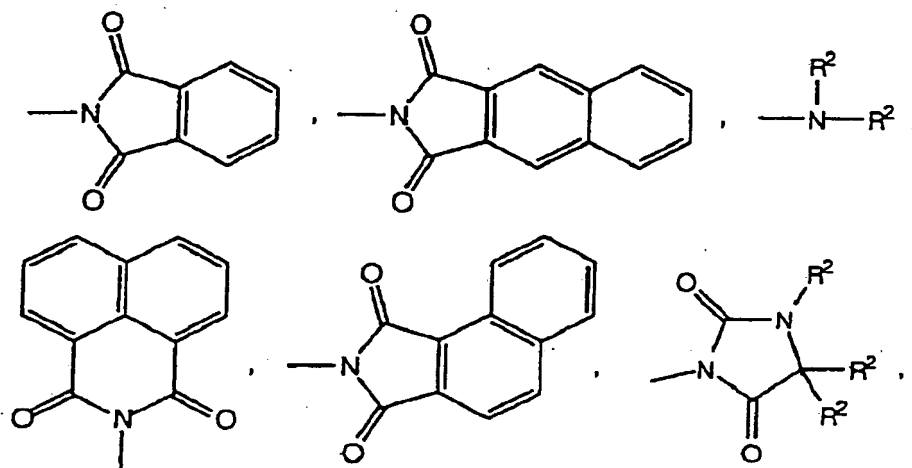
炭素を含有する)。

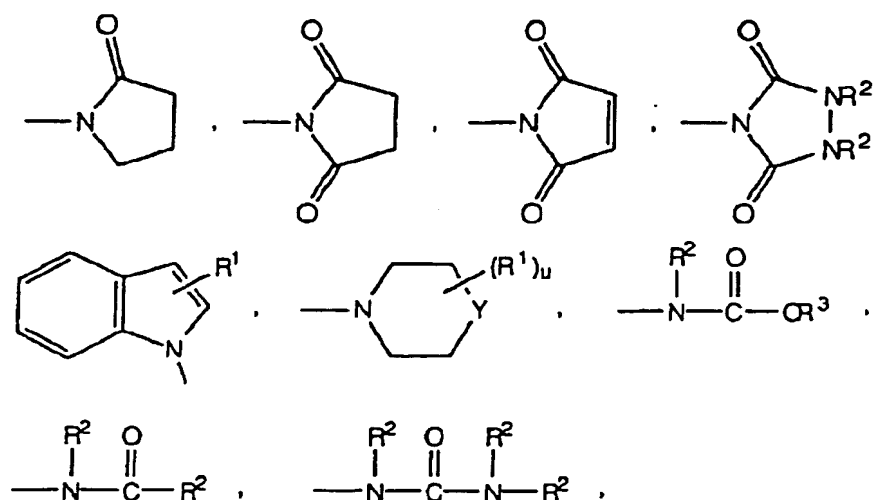
9) R^6 基は2-10個の炭素のアルキニルであってもよい。

10) R^6 基はアリール-アルキニルであってもよい (該アリール部分は6-10個の炭素を含有し、該アルキニル部分は2-5個の炭素を含有する)。

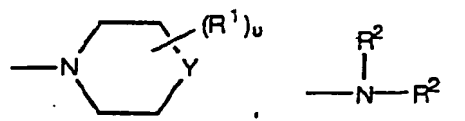
11) R^6 基はヘテロアリール-アルキニルであってもよい (該ヘテロアリール部分は4-9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含有し、該アルキニル部分は2-5個の炭素を含有する)。

12) R^6 基は $-(CH_2)_t R^7$ (t は0または1-5の整数であって、 R^7 は、以下の





ならびに、対応するヘテロアリール部位（ただし、アリール含有 R^7 基の該アリール部分は4-9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含有する）よりなる群から選択される。かかる R^7 基において、YはOまたはSを表し； R^1 、 R^2 および R^3 は前記定義と同じであって；uは0、1または2である；但し、 R^7 が、



で、Aユニットがフェニル、Bユニットがフェ

ニレン、mが1、nが2であって、tが0である場合、xは1または2である。

13) R^6 基は $-(CH_2)_v Z R^8$ であってもよく、ここに、vは0または1ないし4の整数であり；Zは $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-O-$ を表し； R^8 は、次ぎの、1ないし12個の炭素のアルキル；6ないし10個の炭素のアリール；4-9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含むヘテロアリール；アリールアルキル（アリール部分は6ないし12個の炭素を含有し、アルキル部分は1ないし4個の炭素を含有する）；ヘテロアリールアルキル（アリール部分は4-9個の炭素および少なくとも1個のN、Oまた

はSヘテロ原子を含み、アルキル部分は1-4個の炭素を含有する) ; $-C(O)R^9$ (R^9 は2-6個の炭素のアルキル、6-10個の炭素のアリール、4-9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含むヘテロアリール、またはアリールアルキル(ただし、アリール部分は6-10個の炭素を含有するか、あるいは4-9個の炭素および少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を含むヘテロアリールであり、アルキル部分は1-4個の炭素を含有する)である)よりなる群から選択される

が、但し、

$-R^8$ が $-C(O)R^9$ である場合、Zは $-S-$ または $-O-$ であり ;

$-Z$ が $-O-$ である場合、 R^8 は $-C_6H_4O$ 、 R^5 であってもよく、ここに、q、rおよび R^5 は前記定義と同じであり ;

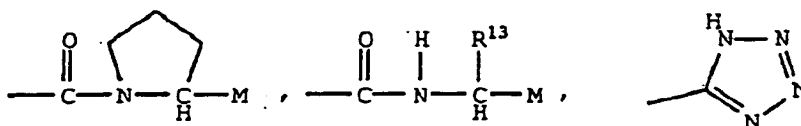
$-A$ ユニットがフェニル、Bユニットがフェニレン、mが1、nが2であって、vが0である場合、xは1または2である ;

14) R^6 基は $-(CH_2)_wSiR^{10}$ であってもよく、ここに、wは1ないし3の整数、 R^{10} は1ないし2個の炭素のアルキルを表す。

加えて、Tまたは R^6 基のアリールまたはヘテロアリール部分は、所望により、次の、 $-(CH_2)_yC(R^{11})(R^{12})OH$ 、 $-(CH_2)_yOR^{11}$ 、 $-(CH_2)_ySR^{11}$ 、 $-(CH_2)_yS(O)R^{11}$ 、 $-(CH_2)_yS(O)_2R^{11}$ 、 $-(CH_2)_ySO_2N(R^{11})_2$ 、 $-(CH_2)_yN(R^{11})_2$ 、 $-(CH_2)_yN(R^{11})COR^{12}$ 、 $-OC(R^{11})_2O-$ (ここに、両酸素原子はアリール環に結合している)、 $-(CH_2)_yCOR^{11}$ 、 $-(CH_2)_yCON(R^{11})_2$ 、 $-(CH_2)_yCO_2R^{11}$ 、 $-(CH_2)_yOCOR^{11}$ 、-ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ および $-R^{12}$ よ

りなる群から選択される2個までの置換を有していてもよく、ここに、yは0-4 ; R^{11} はHまたは1-4個の炭素のアルキルを表し ; R^{12} は1-4個の炭素のアルキルを表す。

一般式 (I) において、G は $-PO_3H_2$ 、 $-M$ 、



を表し、ここに、M は $-CO_2H$ 、 $-CON(R^{11})_2$ または $-CO_2R^{13}$ を表し、 R^{13} は 19 種の非環状の天然に生じるアミノ酸の側鎖を表す。一般式 (I) 内にある化合物の医薬上許容される塩も本発明の範囲内のものである。

本発明の化合物において、以下のものが好ましい。

置換基 T は、好ましくは、ハロゲン、またはエーテル OR^4 (ここに、 R^4 は、好ましくは、1-12 個の炭素のアルキルまたはアリールアルキル (アリール部分は 6-10 個の炭素を含有し、アルキル部分は 1-4 個の炭素を含有する) である) である。最も好ましくは、T はハロゲンであって、T が OR^4 である場合、 R^4 は 1-6 個の炭素のアルキル、またはベンジルである。

T 置換基の数を定義する添字 x は好ましくは 1 または 2 であり、最も好ましくは 1 であって、この置換基は環 A の 4-位にある。

A 環は好ましくはフェニルまたはチオフェン環であり、最も好ましくはフェニルである。

B 環は好ましくは、1,4-フェニレンまたは 2,5-チオフェン環であり、最も好ましくは 1,4-フェニレンである。

D ユニットは最も好ましくはカルボニル基である。

基 R^6 は好ましくは以下のものである。

1) アリールアルキル、ここに、アリール部分は 6-10 個の炭素を含有し、アルキル部分は 1-8 個の炭素を含有する。

2) $-(CH_2)_tR^7$ 、ここに、t は 0 または 1-5 の整数であって、 R^7 は芳香族残基を含有するイミドイル基である。

3) $-(CH_2)_vZR^8$ 、ここに、v は 0 または 1-4 の整数、Z は S または O であって、 R^8 は 6-10 個の炭素のアリールまたはアリールアルキル (た

だし、アリール部分は6ないし12個の炭素を含有し、アルキル部分は1ないし4個の炭素を含有する)である。

基 R^6 は最も好ましくは以下のものであり、これらにおいて、いずれかの芳香族部位は好ましくは置換されている。

1) アリールアルキル、ここに、アリール部分はフェニルであって、アルキル部分は1-4個の炭素を含有する。

2) $-(CH_2)_t R^7$ 、ここに、 t は1-3の整数であって、 R^7 はN-フタルイミドイル、N-(1, 2-ナフタレンジカルボキシイミドイル)、N-(2, 3-ナフタレンジカルボキシイミドイル)、またはN-(1, 8-ナフタレンジカルボキシイミドイル)である。

3) $-(CH_2)_v Z R^8$ 、ここに、 v は1-3の整数、 Z はSであって、 R^8 はフェニルである。

Gユニットは最も好ましくはカルボン酸基である。

本明細書で用いる「アルキル」なる用語は、直鎖、分岐鎖、環状および多環系物質を意味するものと理解するべきである。「ハロアルキル」なる用語は、例えば、 $-(CH_2)_2Cl$ 、 $-CF_3$ および $-C_6F_{13}$ のごとき部分的または完全にハロゲン化されたアルキル基を意味する。

一般式(I)のB環は、置換もしくは非置換の芳香族またはヘテロ芳香族の環であり、ここに、いずれの置換基も、当該分子が標的酵素の活性部位にフィットしなくなるようなことを引き起こすことがなく、あるいはAおよびB環の相対的コンホメーションを破壊し有害となるようなことを引き起こすことがない基である。かかる基は、低級アルキル、低級アルコキシ、CN、NO₂、ハロゲン等であり得るが、かかる基には限定されない。

1つの具体例では、本発明は、ユニットA、B、Tおよび R^6 のうち少なくとも1つがヘテロ芳香族環からなる一般式(I)の化合物に関する。好ましいヘテロ芳香族環含有化合物は、ヘテロアリール基が、O、S、または当該環が5員環である場合はNR¹、または該環が6員環である場合はNを含有する5-6員の

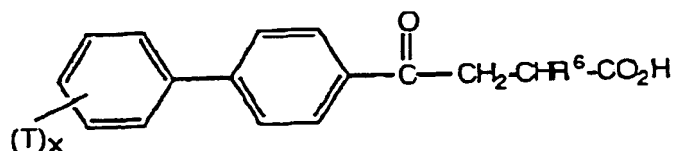
ヘテロ芳香族環を含む4-9個の炭素のヘテロアリールであるものである。特に好ましいヘテロ芳香族環含有化合物は、AおよびBユニットのうち少なくとも1つがチオフエン環よりなるものである。Aユニットがチオフエンである場合、好ましくは2位においてBユニットに結合し、5位において1個の置換基Tを有する。Bユニットがチオフエンである場合、好ましくは、2および5位で、DおよびAユニットとそれぞれ結合する。

一般式(I)において、AおよびB環は好ましくはそれぞれフェニルまたはフェニレンであり、好ましくはA環は、B環に結合したA環の部分から最も遠い位置に位置する少なくとも1個の置換基Tを有し、Dユニットは好ましくはカルボニル基であって、Gユニットは好ましくはカルボキシル基である。

別の具体例では、本発明は、Eユニットにおいて、nが2であってmが1である一般式(I)の化合物に関する。すなわち、これらの化合物はDユニットとGユニットの間に2個の炭素原子を有し、この2個の炭素鎖上に1個の置換基を有している。

別の具体例では、本発明は、A環が置換または非置換のフェニル基であり、B環がp-フェニレンであって、いずれかのアリールを含有するTおよびR⁶のアリール部分が環中で炭素のみである一般式(I)の化合物に関する。従って、これらの化合物は、ヘテロ芳香族環を含有していない。

別の具体例では、本発明は、mが1であって、R⁶が独立した置換基である一般式(I)の化合物に関する。これらの化合物は、Eユニット上に単一の置換基R⁶のみを含有する物質であり、この置換基は環には含まれていない。このサブセット内にある好ましい化合物は、式：



[式中、xは1または2であって、1個の置換基Tは、AおよびB環との間の結合点に対して、A環の4位に位置する]

を有するものである。このサブセットの置換基Tは、好ましくは、ハロゲン類（ $-Cl$ 、 $-Br$ または I ）であるか、あるいはエーテル $-OR^4$ である。最も好ましい化合物は、B環への結合に対してA環の4-位にただ1個の置換基Tを有している。

R^6 が $-(CH_2)_tR^7$ である一般式(I)の好ま

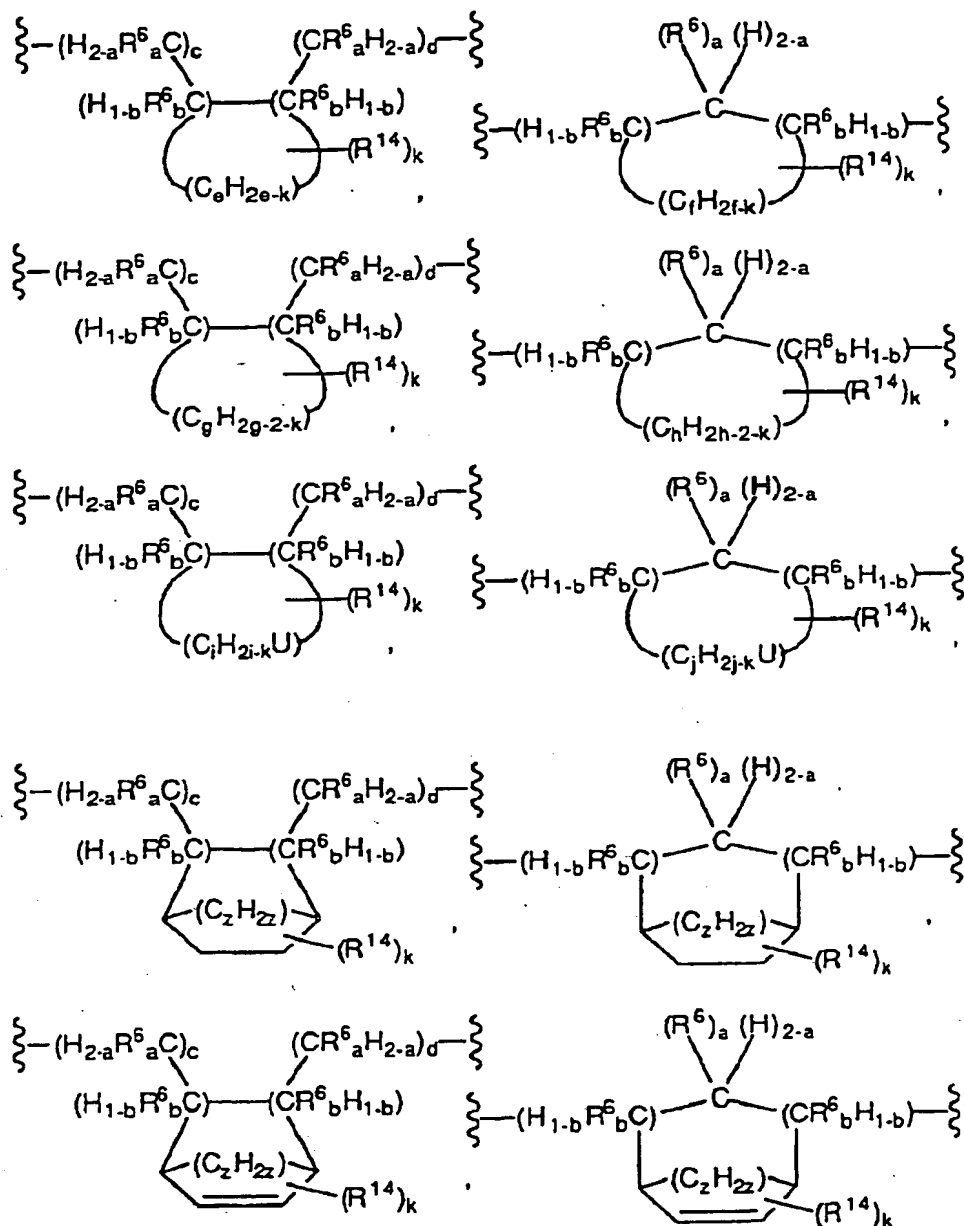
しい化合物は、整数1-5のtを有する。 R^6 が $-(CH_2)_vZR^8$ である一般式(I)の好ましい化合物は、1-4の整数のvおよび $-S-$ または $-O-$ としてのZを有する。 R^6 がアルキルである一般式(I)の好ましい化合物は、該アルキルにおいて4以上の炭素を含有し、 R^6 がアリールアルキルであるものは、該アリールアルキルのアルキル部分に2-3個の炭素を含有する。

別の具体例では、本発明は、Eユニット上の置換基の数mが2または3である一般式(I)の化合物に関し、mが2である場合、 R^6 基の双方とも独立した置換基であるか、あるいは一緒になってスピロ環を構成し、あるいは1の R^6 基は独立した置換基であって他方の基はスピロ環を構成し；mが3である場合、2個の R^6 基は独立した置換基であって、1の R^6 基は環を構成し、あるいは2個の R^6 基が環を構成し、1の R^6 基が独立した置換基であるか、または、3つの R^6 基が独立した置換基である。従って、このサブセットは、Eユニットがジ-またはトリ-置換され、ジ置換の場合は、1個または双方の R^6 基で形成されたいずれかの環はスピロ環であり、トリ置換の場合には、 R^6 基はスピロまたは非スピロ環を形成することができる化合物を含む。

別の具体例では、本発明は、Eユニット上の置換基の数mが1または2である一般式(I)の化合物に関し；mが1である場合、 R^6 基は非スピロ環を構成し；mが2である場合、 R^6 基の双方が一緒になって非スピロ環

を構成するか、あるいは1の R^6 基は独立した置換基であって他方の基が非スピロ環を構成する。従って、このサブセットは、Eユニットが1または2個の置換基 R^6 を有し、これらの置換基のうち少なくとも1つの置換基が非スピロ環に含まれる化合物を含む。

より詳細には、1以上の置換基 R^6 が非スピロ環の形成に関与する一般式(I)の代表的な化合物は以下の構造のEユニットを有する。

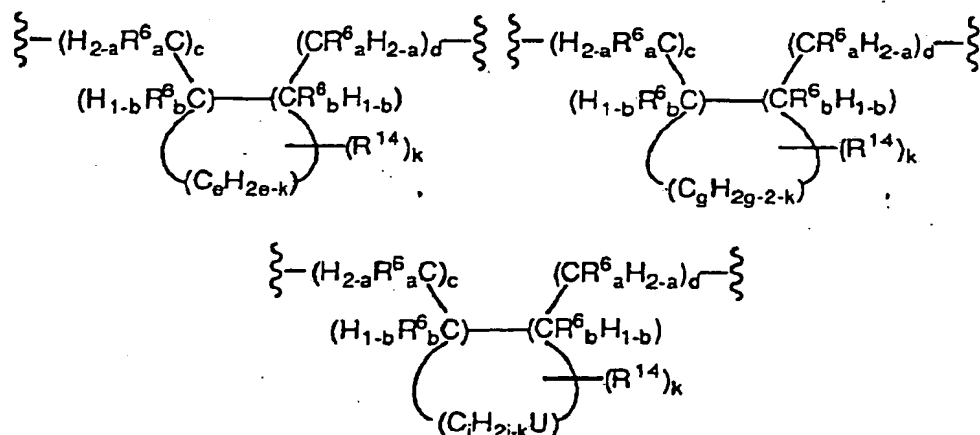


[式中、 a は0、1または2； b は0または1； c は0または1； d は0または1； $c+d$ は0または1； e は1-5； f は1-4； g は3-5； h は2-4； i は0-4； j は0-3； k は0-2； R^6 基の合計数は0、1または2； U はO、Sまたは NR^1 を表し； z は1または2；各基 R^{14} は独立して、次の、1-

9個の炭素のアルキル；アリールアルキル（アルキル部分は1-7個の炭素を含有し、アリール部分は6-10個の炭素を含有する）；2-9個の炭素のアルケニル；アリール-置換アルケニル（アルケニル部分が2-4個の炭素を含有し、アリール部分が6-10個の炭素を含有する）；2-9個の炭素のアルキニル；アリール-置換アルキニル（アルキニル部分が2-4個の炭素を含有し、アリール部分が6-10個の炭素を含有する）；6-10個の炭

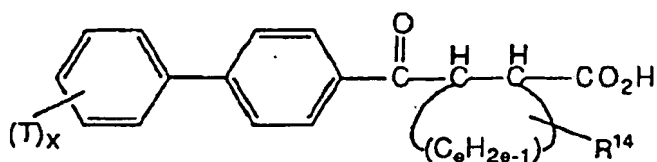
素のアリール； $-\text{COR}^2$ ； $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ； $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ； $-(\text{CH}^2)_t\text{R}^7$ （ここに、 t は0または1-4の整数）；および $-(\text{CH}_2)_v\text{ZR}^8$ （ここに、 v は0または1-3の整数であって、 Z は $-\text{S}-$ または $-\text{O}-$ を表す）よりなる群から選択される。 R^1 、 R^7 および R^8 は前に定義したとおりである。]

1以上の置換基 R^6 が非スピロ環の形成に関与する一般式（I）の好ましい化合物は、以下の構造のEユニットを有する。



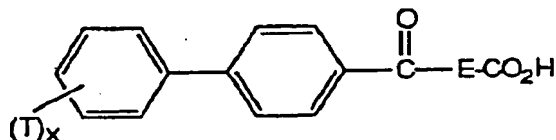
[式中、 a 、 b 、 c 、 d 、 $(c+d)$ 、 e 、 g 、 i 、 k 、 R^6 基の合計数、 U 、および R^{14} は前記した通りである]

1以上の置換基 R^6 が非スピロ環の形成に関与する一般式（I）のより好ましい化合物は式：

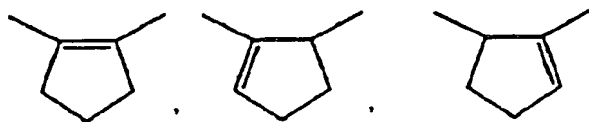


[式中、添字 x は 1 または 2 ; 置換基 T の 1 つは、A および B 環との間の結合点に対して、A 環の 4 位に位置し ; e は 2 または 3 ; および R^{14} は前記した通りである] を有する。

また、本発明は、特許請求する阻害剤のいくつかの合成で有用なある種の間体に関する。これらの中間体は一般式：



を有する化合物であり、ここに、 E は



であり、 T は置換基を表し、 x は 1 または 2 である。

当業者ならば、本発明の化合物の多くは、エナンチオマーまたはジアステレオマーの形態で存在することを認

識するであろうし、かかる立体異性体は一般に生物学的系において異なる活性を呈すると当該分野で理解されていることを認識するであろう。本発明は、その立体異性体表示にかかわらず、MMP に対する阻害活性を有する全ての可能な立体異性体、ならびに少なくとも 1 個のメンバーが阻害活性を保有する立体異性体の混合物も包含する。

本発明の最も好ましい化合物は以下に示し命名されたものである。

196 4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]

- 4—オキソ—2— (フェニルチオメチル) ブ
タン酸
- 197 4— [4— (4—クロロフェニル) フェニル]
—4—オキソ—2 S— (フェニルチオメチル)
ブタン酸
- 198 4— [4— (4—クロロフェニル) フェニル]
—4—オキソ—2 R— (フェニルチオメチル)
ブタン酸
- 114 4— [4— (4—クロロフェニル) フェニル]
—4—オキソ—2— (3—フェニルプロピル)
ブタン酸
- 115 4— [4— (4—クロロフェニル) フェニル]
—4—オキソ—2 R— (3—フェニルプロピル)
ブタン酸
- 116 4— [4— (4—クロロフェニル) フェニル]

—4—オキソ—2 S— (3—フェニルプロピル)
ブタン酸
- 144 4— [4— (4—クロロフェニル) フェニル]
—4—オキソ—2— [2— (3—N, N—ジエ
チルカルバモイル) フェニル] ブタン酸
- 145 4— [4— (4—クロロフェニル) フェニル]
—4—オキソ—2 S— [2— (3—N, N—ジ
エチルカルバモイル) フェニル] ブタン酸
- 146 4— [4— (4—クロロフェニル) フェニル]
—4—オキソ—2 R— [2— (3—N, N—ジ
エチルカルバモイル) フェニル] ブタン酸
- 85 4— [4— (4—ペンチルオキシフェニル) フェ
ニル] —4—オキソ—2— (3—フェニルブ

- ロピル) ブタン酸
- 86 4-[4-(4-ペンチルオキシフェニル)フェニル]-4-オキソ-2S-(3-フェニルプロピル) ブタン酸
- 87 4-[4-(4-ペンチルオキシフェニル)フェニル]-4-オキソ-2R-(3-フェニルプロピル) ブタン酸
- 99 4-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)フェニル]-4-オキソ-2-(3-フェニルプロピル) ブタン酸
- 100 4-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)フェニル]-4-オキソ-2S-(3-フェニルプロピル) ブタン酸
- 101 4-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)フェニル]-4-オキソ-2R-(3-フェニルプロピル) ブタン酸
- 267 4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2-(2-フタルイミドエチル) ブタン酸
- 268 4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2S-(2-フタルイミドエチル) ブタン酸
- 268 4-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソ-2R-(2-フタルイミドエチル) ブタン酸
- 294 trans-5-[4-(4-クロロフェニル)フェニルカルボニル]-trans-2-フェニルチオシクロペンタンカルボン酸

- 296 (1S, 2R, 5S) - trans-5 - [4
- (4-クロロフェニル) フェニルカルボニル]
- trans-2-フェニルチオシクロペンタ
ンカルボン酸
- 297 (1R, 2S, 5R) - trans-5 - [4
- (4-クロロフェニル) フェニルカルボニル]
- trans-2-フェニルチオシクロペンタ
ンカルボン酸
- 298 trans-5 - [4 - (4-クロロフェニル)
フェニルカルボニル] - cis-2 - (2-メ
トキシカルボニルフェニルチオ) シクロペンタ
ンカルボン酸
- 299 (1S, 2S, 5S) - trans-5 - [4
- (4-クロロフェニル) フェニルカルボニル]
- cis-2 - (2-メトキシカルボニルフェ
ニルチオ) シクロペンタンカルボン酸
- 300 (1R, 2R, 5R) - trans-5 - [4
- (4-クロロフェニル) フェニルカルボニル]
- cis-2 - (2-メトキシカルボニルフェ
ニルチオ) シクロペンタンカルボン酸
- 360 trans-5 - [4 - (4-クロロフェニル)
フェニルカルボニル] - trans-2-フタ
ルイミドメチルシクロペンタンカルボン酸
- 361 (1S, 2R, 5S) - trans-5 - [4
- (4-クロロフェニル) フェニルカルボニル]
- trans-2-フタルイミドメチルシクロ
ペンタンカルボン酸
- 362 (1R, 2S, 5R) - trans-5 - [4

— (4-クロロフェニル) フェニルカルボニル]
 — trans-2-フタルイミドメチルシクロ
 ペンタンカルボン酸

一般的な調製方法：

本発明の化合物は公知の化学反応および手法を使用す

ることによって調製できる。それにも拘わらず、阻害剤を合成しようとする読み手を助力するために、以下の一般的な調製方法を提示し、より詳細な特別の実施例を裏付けられた実施例を記載した実験セクションで示す。

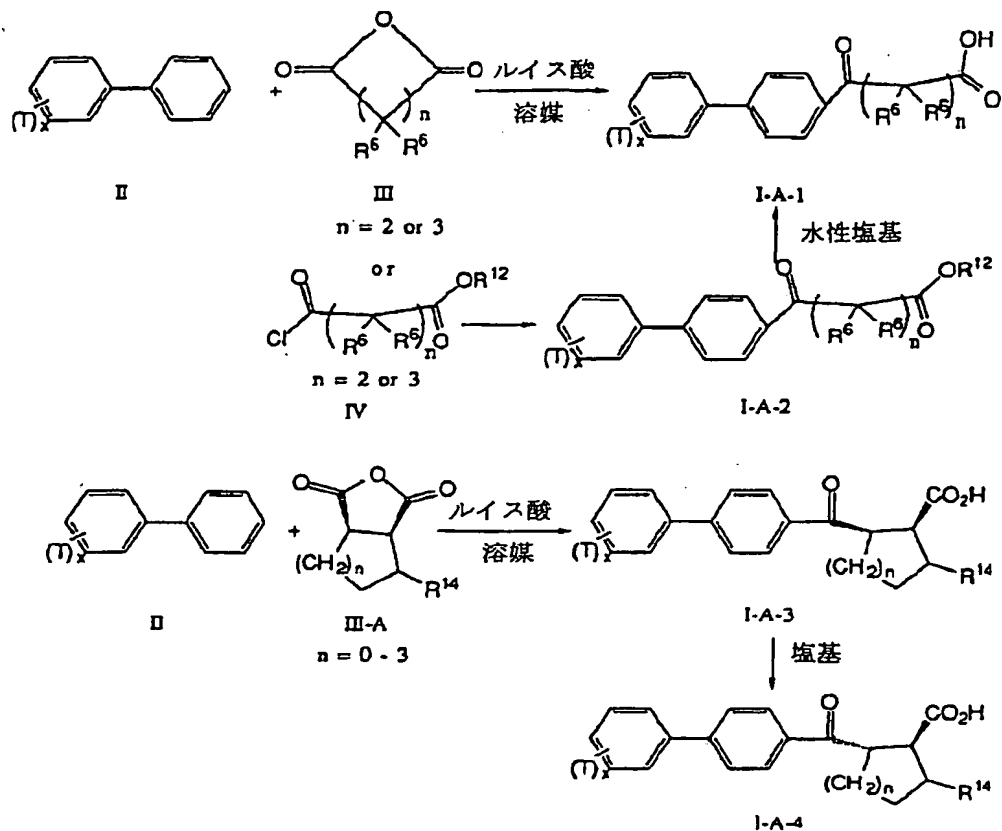
これらの方法の全ての変更でき変化する基は、それらが特に定義されなければ、一般的な記述で記載した通りである。変更できる添字 n は各方法につき独立して定義される。所定の記号の変更でき変化する基（例えば、 R^6 または T ）を所定の構造において1回を超えて用いる場合、これらの基の各々はその記号について定義した範囲内で独立して変化し得る。前記したごとく、本発明の化合物は、 H としては定義されない1ないし3個の置換基 R^6 を有する2または3個の炭素原子の鎖をEユニットとして含有する。対照的に、図面化を容易にするために、後記する一般的方法のスキームにおいて、 R^6 基はあたかもそれらの定義で H を含むごとくに用いており、かかる R^6 基が構造中で存在する場所を示していることに注意されたい。しかしながら、この非標準的な使用法によって R^6 の定義の変更が意図されるわけではない。かくして、後記する一般的方法のスキームを示す目的のためだけに、 R^6 は、 R^6 の定義で記載したものに加えて H としてもよい。最終的な化合物は1ないし3個の水素ではない基 R^6 を含有している。

一般的方法A

環AおよびBが、各々、置換されたフェニルおよびフェニレンである本発明の化合物は、便宜的には、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンのごとく非プロトン性溶媒中、三塩化アルミニウムのごときルイス酸触媒の存在下で、無水コハク酸または無水グルタル酸誘導体IIIまたは酸塩化物IVのごとき活性化されたアシル含有中間体と置換されたビフェニルIIとのフリーデルクラフツ反応を用いる

ことによって調製される。よく知られたフリーデルクラフツ反応は、E. Berliner, Org. React., 5, 229(1949)およびH. Heaney, Comp. Org. Synth., 2, 733(1991)に記載されているごとく多くの代替溶媒および酸触媒を使用して達成することができる。

方法A



もし酸無水物 III が、非対称的に、モノ置換または多置換されていれば、原料生成物 I-A はしばしば酸無水物の攻撃により、2つのカルボニルのいずれかからの異性体の混合物として存在するようになる。得られた異性体は、当業者に知られた標準的な方法を用いる、結晶化またはクロマトグラフィーによって純粋な形に分離できる。

それらが商業的に入手可能でない場合、無水コハク酸 III は、コハク酸ジアルキルとアルデヒドもしくはケトンとのストッベ (Stobbe) 縮合 (その結果、側鎖

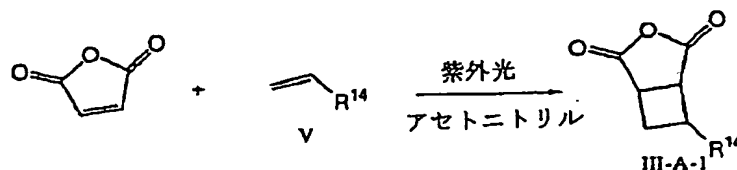
R^6 が得られる)を行い、続いて接触水素化し、ヘミエステル中

間体を加水分解して二酸を形成し、次いで、塩化アセチルまたは無水酢酸との反応により酸無水物IIIに変換することにより調製できる。別法として、ヘミエステル中間体は、塩化チオニルまたは塩化オキサリルで処理することによって酸塩化物IVに変換される。適当な溶媒および塩基のリストを含めた、ストッペ縮合の総説については、W. S. JohnsonおよびG.H. Daub, Org. React., 6, 1(1951)を参照。III ($R^6 = H$ 、イソブチルおよびH、*n*-ペンチル)の調製に適用されるごとく、この方法は、1988年9月13日のD. Wolaninらの米国特許第4,771,038号に記載されている。

方法Aは、2個の R^6 基がメチレン鎖において結合して3～7員環を形成するI-A-3のごとき環状化合物の調製に特に有用である。小さい環(3～5員)の酸無水物はシス異性体としてのみ容易に入手でき、これは、シス体の本発明化合物I-A-3を生成する。次いで、トランス化合物I-A-4は、I-A-3をTHF中でDBUのごとき塩基で処理することによって調製される。

III-A-1のごとき置換された4員環出発物質の酸無水物は以下に示す光化学2+2反応で形成される。この方法は、 R^{14} がアセトキシまたはアセトキシメチレンである化合物の調製に特に有用である。引き続いてのフリーデルクラフツ反応の後、塩基加水分解によりアセテートを除去することができ、カルボキシル基は2-(トリメチルシリル)エチルエステルへ変換することによって

保護される。 $R^{14} = CH_2OH$ である得られた中間体は、一般的方法Kに記載した手法を用い、他の R^{14} 基を持つ本発明化合物に変換できる。



また、フリーデルクラフツ反応は、特に、(例えば、無水マレイン酸または1-シクロペンテン-1,2-ジカルボン酸無水物からの)スクシノイル鎖のC-

2 および C-3 間に二重結合が見い出される場合、あるいは 1 つの鎖炭素に見い出される 2 個の R⁶ 基が一緒になってエキソ-メチレン (=CH₂) 基を形成する生成物を生じさせるために出発物質として無水イタコン酸を使用する場合のごとく、側鎖において二重結合が見い出される場合のいずれでも有用である。これらの化合物の引き続いての使用は方法 D および E に記載する。

一般的方法 B

別法して、化合物 I は、マロン酸ジアルキル VI をアルキルハライドによりモノアルキル化し、中間体 VII を形成し、続いてハロメチルビフェニルケトン VIII でアルキル化し、中間体 IX を得ることを含む反応シーケンスにより調製できる。次いで、構造式 IX の化合物を水性の塩基で加水分解し、その後、加熱してマロン酸中間体を脱カルボ

キシル化して I-B-2 (方法 B-1) を得る。1 当量の水性塩基を用いることによって、アルキルとしての R^{1,2} を持つエステル I-B-2 が得られ、2 当量以上の塩基を用いることによって、酸化合物 (R^{1,2} = H) が得られる。所望により、加熱せずに、二酸または酸-エステル I-B-1 を得ることもできる。別法として、ジエステル中間体 IX を約 110 °C で約 24 時間、封管中で、酢酸中の濃塩酸のごとき強酸と共に加熱して I-B-2 (R^{1,2} = H) を得ることができる。

別法として、VI と VIII との反応は、アルキルハライドでの反応前に行って、同一の IX (方法 B-2) を得ることもできる。

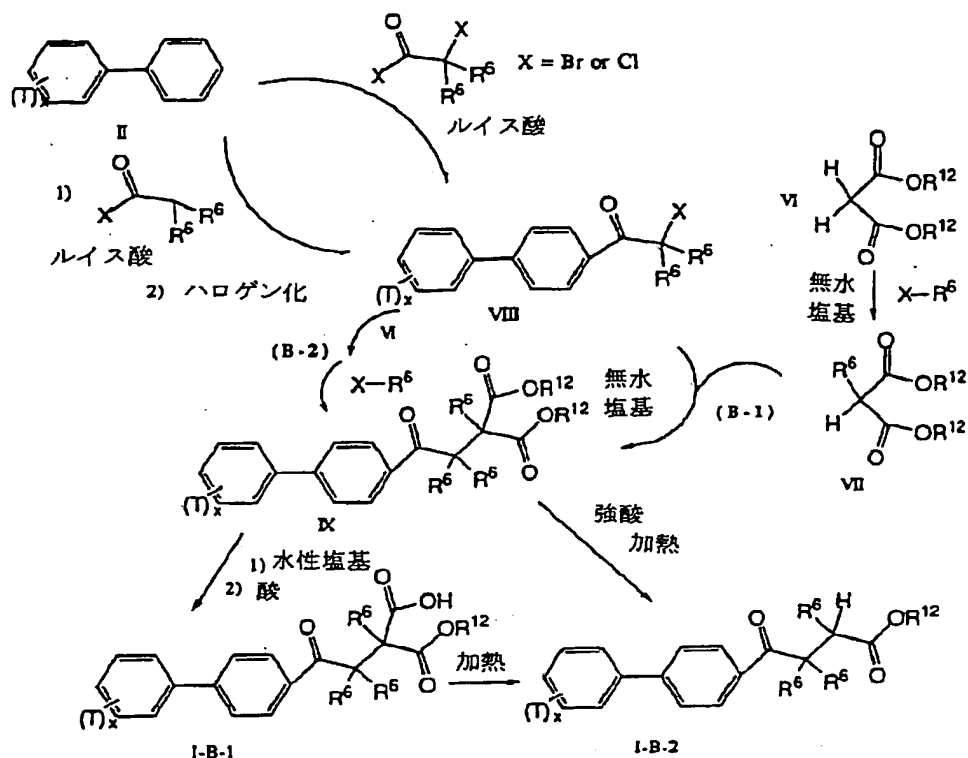
中間体 VIII は、臭化プロモアセチルまたは塩化クロロアセチルのごときハロアセチルハライドとのフリーデルクラフツ反応でビフェニル II から形成される。別法として、該ビフェニルを塩化アセチルまたは無水酢酸と反応させ、得られた生成物を例えば臭素によりハロゲン化して中間体 VIII (X = Br) を得ることができる。

方法 B は、方法 A が混合物を生じる場合に単一の立体異性体を得ることができる利点を有する。方法 B は、もし方法 A を使用すれば副生成物を生じる分子内アシル化反応に関与し得る芳香族またはヘテロ芳香族環を側鎖 R⁶ に含んでいる場合に特に有用である。また、この方法は、最終化合物のカルボキシルに隣接する

R^6 が酸素、硫黄、または窒素のごときヘテロ原子、またはイミド環

のごときより複雑な官能基を含有する場合に非常に有用である。

方法B



一般的方法C

特に有用なものは、ラセミ体の生成物混合物のエナンチオマーを分離するためのキラルHPLCの使用である (例えば、D. Arlt, B. Boerner, R. GrosserおよびW. Lange, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 30(1991)No.12 参

照)。本発明の化合物は、キラル付属体 (auxiliary) ルートの使用によって、純粋なエナンチオマーとして調製される。例えば、D. A. Evans, Aldrichima Acta, 15(2), 23(1982)および当業者に公知の他の同様の文献を参照。

C-1

酸ハライドXをキラル付属体XI (R はしばしばイソプロピルまたはベンジルである) のリチウム塩と反応させて、中間体XIIを得、これを低温 (典型的には

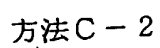
-50℃以下)でハローtert-ブチルアセチル化合物X IIIでアルキル化して純粋な異性体X IVを得る。反対のキラリティーを持つX Iの使用により反対のキラリティーを持つX IVを得る。X IVのエナンチオマー的に純粋な二酸X Vへの変換は、THF/水中で水酸化リチウム/過酸化水素で処理し、続いてのトリフルオロ酢酸のごとき酸での処理することによって達成される。次いで、塩化アセチルでの処理によって化合物X Vをエナンチオマー的に純粋な酸無水物III-Aに変換する。次いで、方法Aにおけるごとくにフリーデルクラフツ反応を使用し、III-AをI-C-1に変換する。

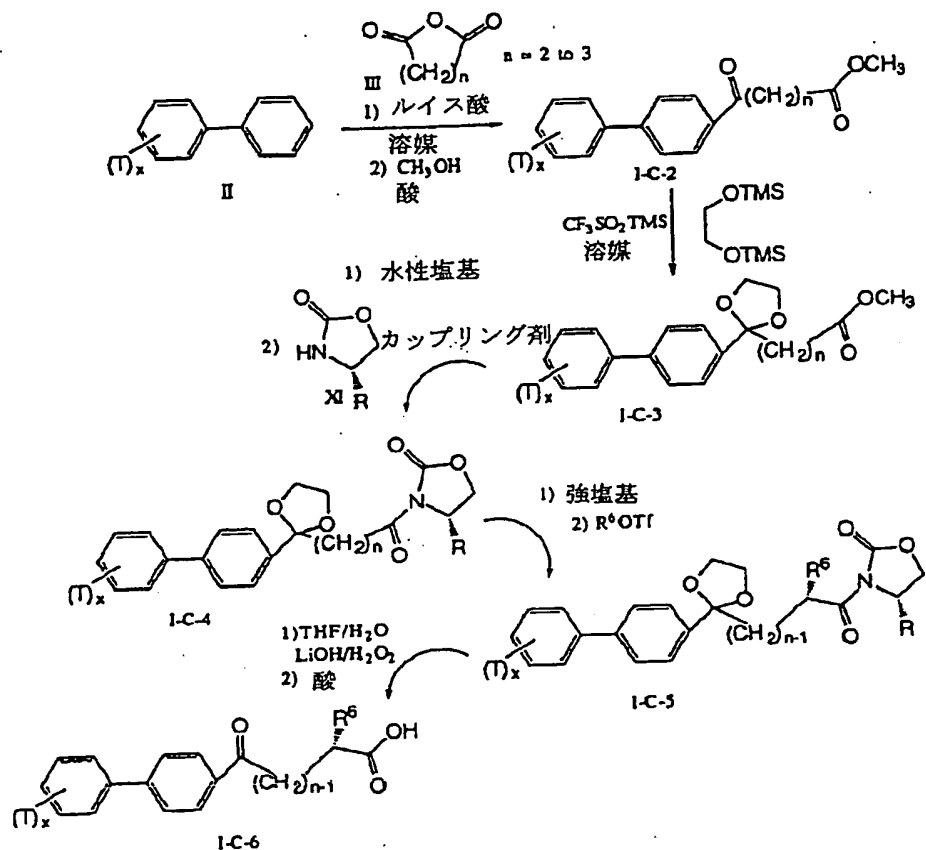
C-2

また、まず、ビフェニル出発物質IIを、無水コハク酸と前記したごとくフリーデルクラフツ反応で反応させ、続いて硫酸のごとき強酸の存在下でメタノールのごとき低級アルコールでフィッシャーエステル化を行い、アシ

ル誘導体I-C-2を得る。次いで、この物質のカルボニル基を、適当な溶媒中、トリメチルシリルトリフラートのごとき触媒の存在下で、1, 2-ビストリメチルシリルオキシエタンでの処理によって形成されるようなケタールにしてブロックする。当業者によく知られた他の多くのケタール誘導体および反応条件も、このステップに使用することができる。該エステルの塩基加水分解、続く1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドのごときアミドカップリング剤の存在下で、I-C-3とX Iとを反応させることによってアミドI-C-4を得る。このキラルアミドとアルキルもしくはアリアルアルキルトリフラートまたはハライドのようなアルキル化剤との反応によりエナンチオマーが豊富な生成物I-C-5を得、これを、水酸化リチウム/過酸化水素のごとき弱塩基で、次いで酸で処理することによって最終生成物I-C-6に変換する。これらの脱ブロッキング工程はいずれの順序でも行うことができる。

方法C-1





一般的方法D

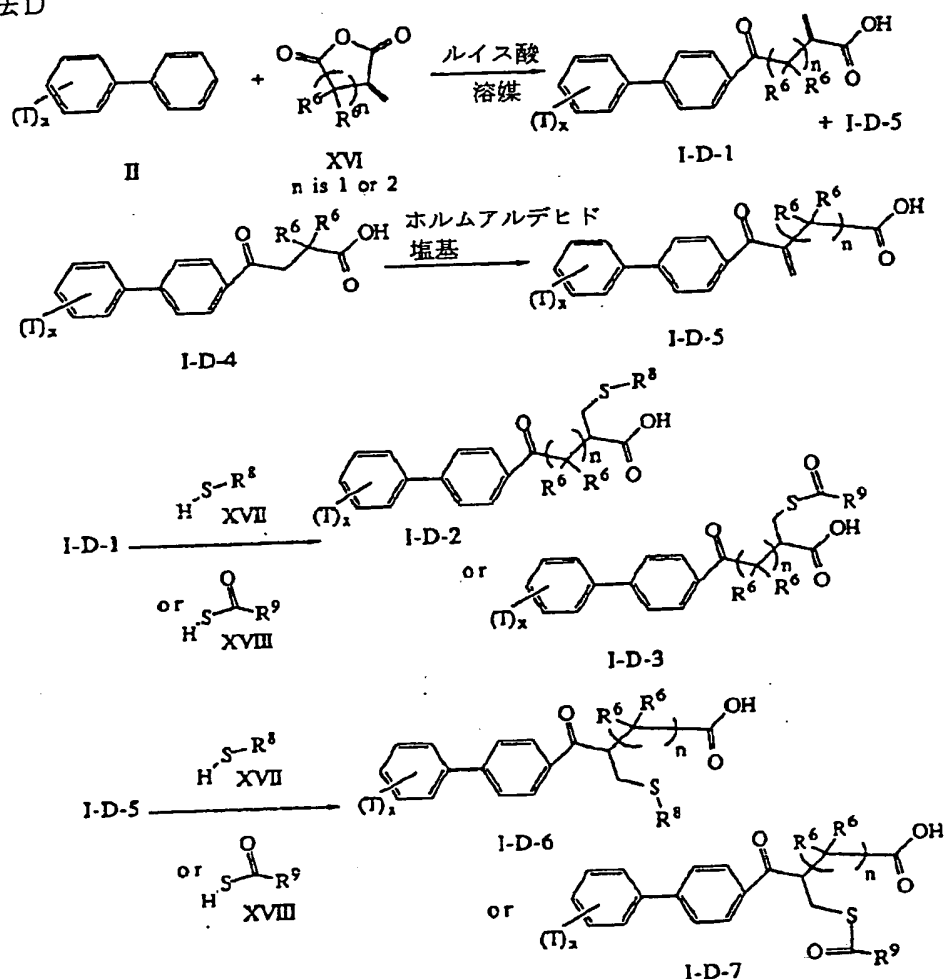
R^6 がアルキル—またはアリール—またはヘテロアリール—またはアシル—またはヘテロアリールカルボニル—チオメチレンである化合物は、特許WO 90/05719に記載されている方法と類似の方法によって調製される。かくして、置換された無水イタコン酸XVI ($n=1$) をフリーデルクラフツの条件下で反応させて酸I-D-1を得、これを、クロマトグラフィーまたは結晶

化によって少量の異性体I-D-5とから分離する。別法として、I-D-5は、塩基の存在下で、(方法AないしCのいずれかからの) 本発明化合物I-D-4をホルムアルデヒドと反応させることによって得られる。

次いで、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランのごとき溶媒中、炭酸カリウム、エチルジイソブチルアミン、フッ化テトラブチルアンモニウムのごとき触媒やアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)のごときフリーラジカル開

始剤の存在下で、化合物 I-D-1 または I-D-5 をメルカプト誘導体 X^{VII} または X^{VIII} と反応させて、本発明化合物 I-D-2、I-D-3、I-D-6 または I-D-7 を得る。

方法D



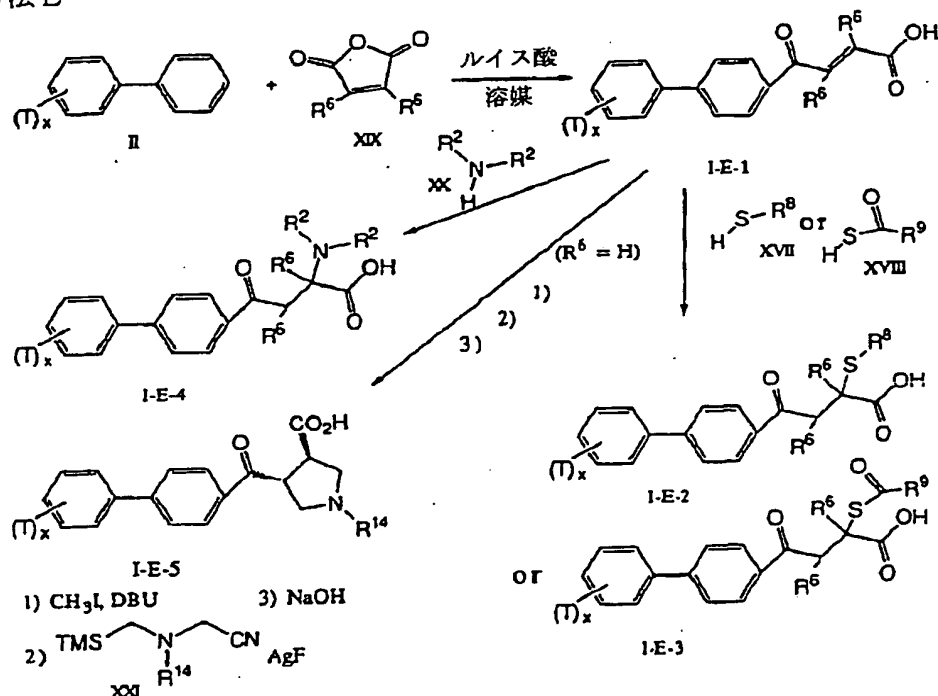
一般的方法E

所望により置換されていてもよい無水マレイン酸 X^{IX} をフリーデルクラフツの条件下で II と反応させて、本発明化合物 I-E-1 を得、これをメルカプト誘導体 X^{VII} または X^{VIII} のいずれかと反応させて本発明化合物 I-

E-2 または I-E-3 を得るか、あるいは置換されたアミン X^X と反応させて

本発明化合物 I-E-4 を得る。CH₃I/DBU での I-E-1 (R⁶=H) のエステル化、続いての試薬 XXI および AgF との反応、次いで塩基加水分解によりピロリジンの本発明化合物 I-E-5 を得る。R¹⁴ は種々のアルキルまたはベンジルを含めたアリールアルキルでもよい。(工程 2 からの) 中間体エステルと塩化ベンジルオキシカルボニルとの THF 中還流下での反応、続く加水分解により、R¹⁴ がベンジルオキシカルボニルである本発明化合物を得る。

方法 E



一般的方法 F

また、本出願のもののごときビアリール化合物は、金属が亜鉛、スズ、マグネシウム、リチウム、ホウ素、ケイ素、銅、カドミウム等であるアリールもしくはヘテロアリール金属化合物とアリールもしくはヘテロアリールハライドもしくはトリフラート (トリフルオロメタン-スルホネート) 等との鈴木 (Suzuki) またはスティール (Stille) 交差カップリング反応によっても調製できる。以下の反応式において、Me t または X のいずれかは金属であって、他方はハライドまたはトリフラートである。Pd (com) はテトラキス (トリフェニルホスフィン) パ

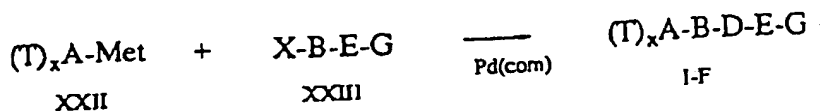
ラジウム (0) または塩化ビスー (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) のときパラジウムの可溶性錯体である。例えば、A. Suzuki, Pure Appl. Chem., 66, 213-222 (1994); A. Suzuki, Pure Appl. Chem., 63, 419-422 (1991); および V. Farina および G. Roth, [Metal-Organic Chemistry], 第5巻 (第1章), 1994 (印刷中) 参照。

出発物質 XXIII ($B = 1, 4$ -フェニレン) は出発物質としてビフェニルではなくハロベンゼンを使用する以外は方法 A、B または C に類似の方法を用いて容易に形成される。所望ならば、X がハロである物質は、トリメチルスズ中間体を得るために、プロモ中間体とヘキサメチルニスズおよびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンとをトルエン中で還流する処理のような当業者

によく知られた反応によって X が金属であるものに変換できる。出発物質 XXII ($B =$ ヘテロアリール) は、最も便宜的には、ビフェニル出発物質ではなく容易に入手できるヘテロアリールを用いる方法 C によって調製される。中間体 XXII は商業的に入手可能であるか、当業者によく知られた方法によって商業的に入手可能な物質から容易に調製される。

これらの一般的方法は、方法 A、B、C、D または E のときフリーデルクラフツ反応が種々のビアリールアシル化パターンを示す混合物に導くような化合物を調製するのに有用である。また、方法 F は、アリール基 A または B が、フェニルの代わりにチオフェン、フラン、ピリジン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、ピリミジンまたはピラジン環を有する化合物のごとく 1 以上のヘテロ原子を含有する生成物 (ヘテロアリール) を調製するのに特に有用である。

方法 F



T、x、A、B、E および G は構造式 I に同じ。

Met は金属で、X がハライドもしくはトリフラート、

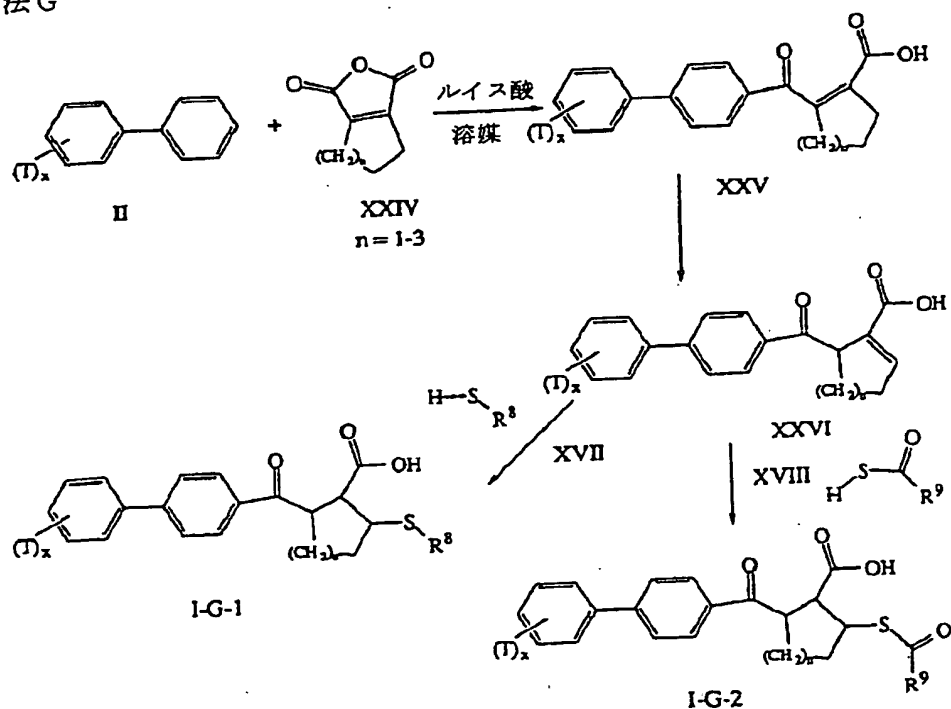
または、

Met がハライドもしくはトリフラートで、X が金属。

一般的方法G

方法Fの R^6 基が一緒になって後記の中間体XXVのように4～7員の炭素環を形成する場合、二重結合は、2当量のリチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムヘキサメチルシリルアミド等で処理し、続いて酸でクエンチすることによって、ケトン基との共役からはずされ、構造式XXVIの化合物が得られる。次いで、一般的方法Dの方法に類似した方法を用い、XXVIをメルカプト誘導体と反応させて、環状化合物I-G-1またはI-G-2に導く。

方法G



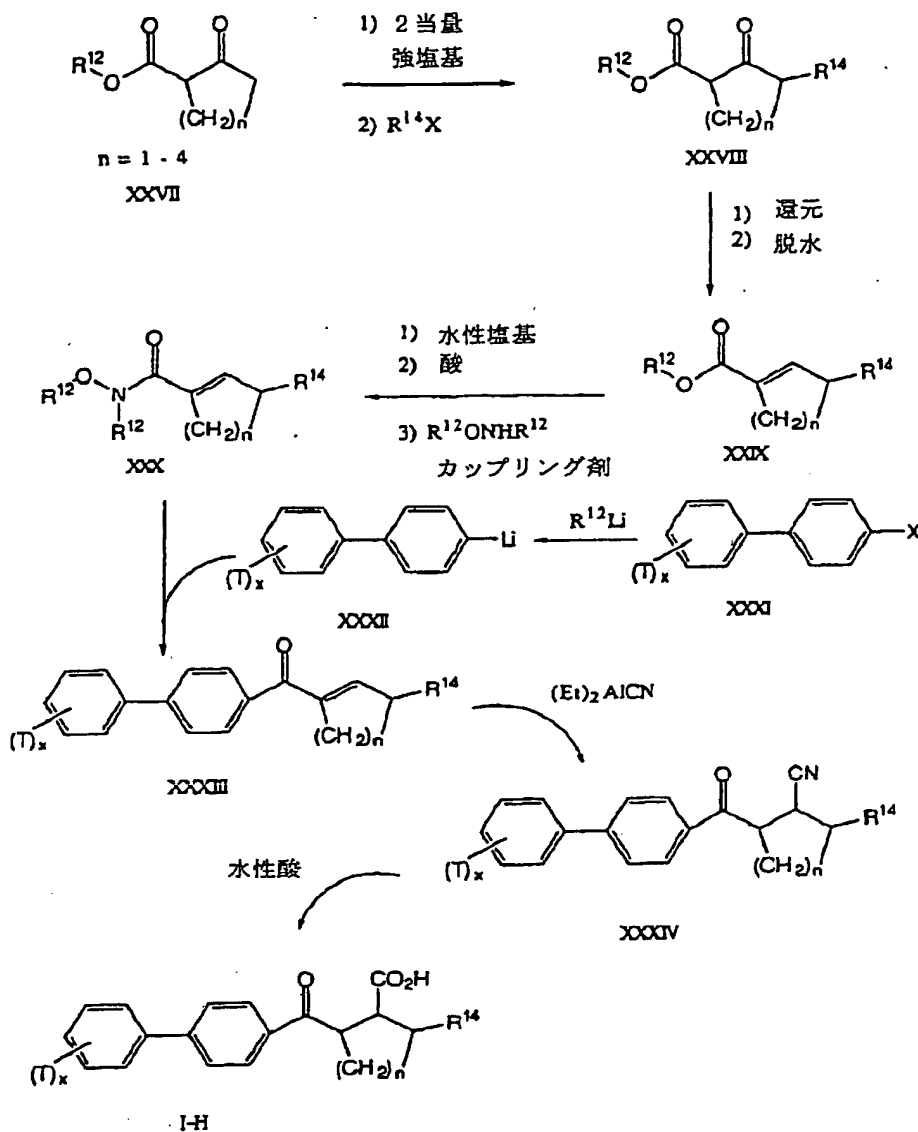
一般的方法H

2個の R^6 基が後記のI-Hのように4～7員の炭素環を形成し、 R^{14} がアルキルまたはアリールアルキルである本発明化合物は、方法Hに従って調製される。出発物質XXVIIを2当量のリチウムジイソプロピルアミド(LDA)のごとき強塩基と、続いてアルキルもしくはアリールアルキルハライド($R^{14}X$)と反応させて中間体XXVIIIを得る。次いで、この物質を、水素化ホウ素ナトリウムのごときケトンを選択的に還元できる還元剤でアルコールに還元し、続いて、ト

リフェニルホスフィン/ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) と、THF のとき適当な溶媒中で還流し脱水を行い、XXIXを得る。該エステルを水性塩基で加水分解し、続いてジシクロヘキシルジイミド (DCC) のときカップリング剤の存在下で $R^{12}ONHR^{12}$ (Rは低級アルキルであるが、通常は CH_3) でアミドを形成させてXXXを得る。酸塩化物または混合酸無水物のとき当業者によく知られた他のアシル活性化基をXXXの代わりに使用することができる。置換されたビフェニルハライドXXXIを2当量のt-ブチルリチウムのごときアルキルリチウムと反応させてリチウム化されたビフェニルXXXIIを得、次いで、これを活性化されたアシル化合物XXXと反応させる。次いで、得られた中間体XXXIIIをジエチルアルミニウムシアナイドで処理し、中間体XXXIVを得、これを次いで水性酸で加水分解して本発明化合物

I-Hを得、これをシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製して純粋な異性体を得る。

方法H



一般的方法 I

2 個の R^6 基が一緒になってピロリジン環を形成する本発明化合物は方法 I に従って調製される。出発物質 XXXV (L-ピログルタミノール) を酸触媒下で (置換されていてもよい) ベンズアルデヒド XXXVI と反応させて二環誘導体 XXXVII を得る。次いで、当業者によく知られたフェニルセレネニル法を用いて二重結合を導入して XXXVIII を得る。これをビニル銅 (I) 錯体と反応させて、共役付加生成物 XXXIX を得る。L i g が、例えば、ビニル基またはハライドの別の等価物であるかかる反応は当業者によく知られている。XXXIX の水素化

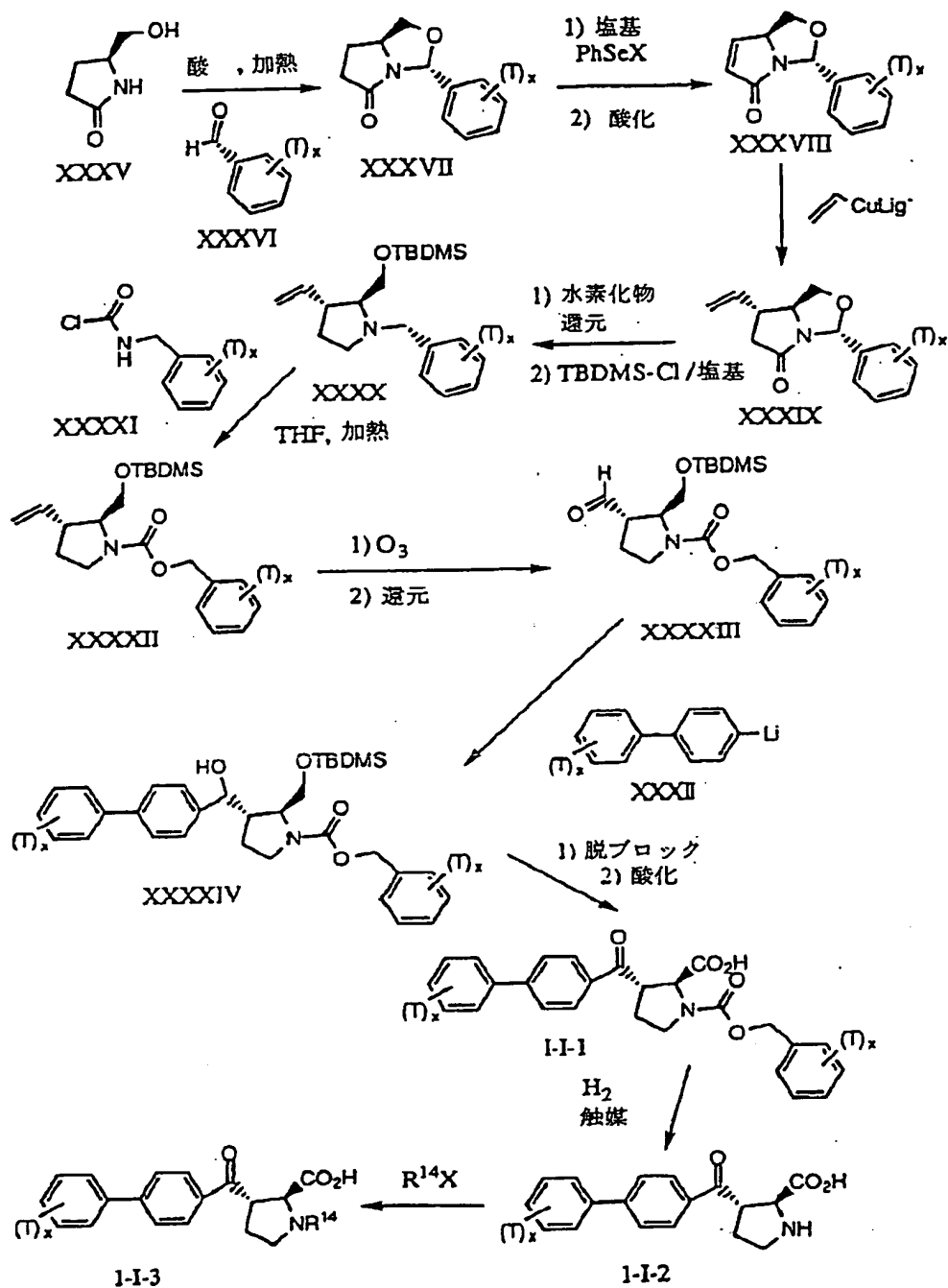
物による還元（水素化リチウムアルミニウム等）、続いての例えば塩化t-ブチルジメチルシリルでの標準的なブロック化（保護）によりXXXXが得られ、これを所望により置換されていてもよいベンジルクロロフォーマートXXXX Iと反応させてXXXX IIを得る。この中間体をオゾン分解し、続いて還元的仕上げ処理（ジメチルスルフィド、亜鉛／酢酸等）によりアルデヒドXXXX IIIに導びく。このアルデヒドをXXXX IIのごときビフェニル有機金属化合物と反応させてアルコールXXXX IVを得る。例えば、フッ化テトラブチルアンモニウムでシリル基を脱ブロック化し、続いて、例えばピリジニウムジクロメート等で酸化して特許請求するR¹⁴がカルボベンジルオキシ基である化合物1-I-1を得る。

また、カルボベンジルオキシ基を、水素およびカーボ

ン上のパラジウムのごとき触媒との反応によって除去することにより、非置換の本発明化合物1-I-2が得られ、所望により続いてN-アルキル化を行うことにより化合物1-I-3が得られる。これらの最終工程は当業者によく知られている。別法として、中間体XXXXを直接オゾンで処理し、続いてこの方法の他の工程を行うことにより、1-I-1ではなくR¹⁴が所望により置換されていてもよいベンジルである1-I-3が得られる。

この方法は単一のエナンチオマーを調製するのに特に有用である。何故ならば、出発物質XXXX Vは、エナンチオマー生成物を得るために、図示した異性体としてまたはD-ピログルタミノールとして入手できるからである。

方法I

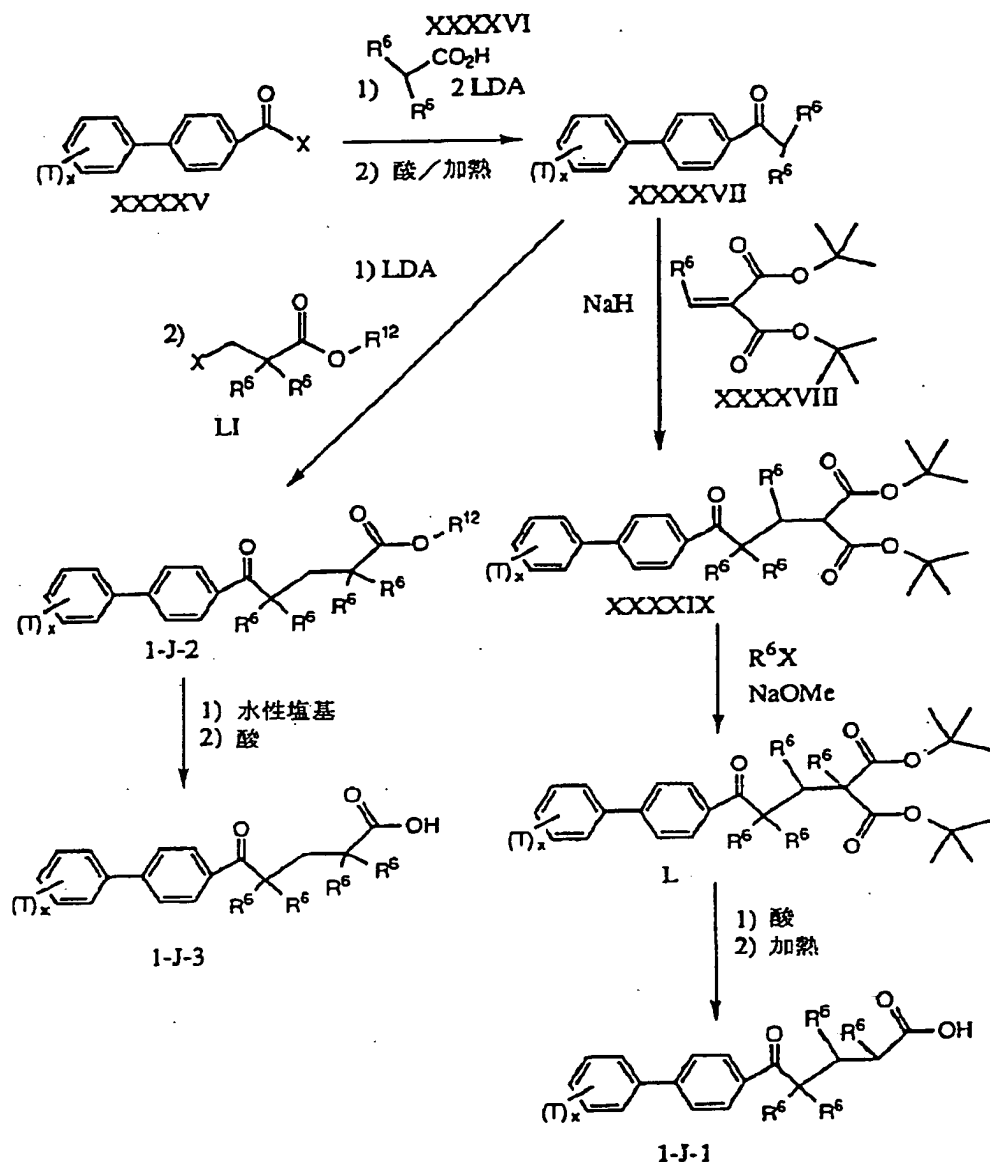


一般的方法 J

Eが置換された3個の炭素の鎖である本発明の化合物は、方法Jによって調製される。もし商業的に入手できない場合、中間体XXXVIIは、活性化されたジフェニルカルボン酸誘導体XXXVと、2当量のLDAのごとき強塩基によ

りビスアニオンとなっている置換された酢酸XXXXVIとを反応させ、続いて加熱して中間体のケト酸を脱カルボン酸化することによって調製される。次いで、生成物XXXXVIIを、水素化ナトリウムのごとき強塩基の存在下でメチレンマロネート誘導体XXXXVIIIで処理して置換されたマロネートXXXXIXを得る。このマロネートはさらに当業者によく知られた条件下でアルキル化してLを得ることができ、これを酸で処理し、次いで加熱することによって本発明化合物1-J-1を得る。また、最終のアルキル化を省略して、カルボキシルに隣接するR⁶がHである生成物を得ることができる。別法として、XXXXVIIは、LDAのごとき塩基の存在下で3-ハロプロピオン酸エステルLIでアルキル化して、エステル1-J-2を得、次いで、これを水性塩基で加水分解し、酸で処理することにより本発明化合物1-J-3が得られる。この方法は、もしいずれかの基R⁶が芳香族残基を含む場合に、特に有用である。

方法J



方法K

2個の R^6 が結合して置換された5員環を形成する本発明化合物は、最も便宜的には、方法Kによって調製される。この方法では、Tetrahedron, Vol.37, Suppl., 1984, 411に記載されているプロトコルを用い、酸L II ($\text{R}=\text{H}$)を調製する。当業者によく知られている、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩のごときカップリング剤と手法とを用いることによって、この酸はエステル($\text{R}=\text{ベンジル}$ または2-(トリメチルシリル)エチル)

として保護されている。マグネシウムでの処理によって、置換されたプロモビフェニル L III をそのグリニャール試薬に変換し、次いでこれを L II と反応させてアルコール L IV を得る。当業者によく知られた条件を用い、アルコール L IV を、そのメシラートの塩基処理を介し、脱離してオレフィン L V を得る。別法として、低温 (-78°C) にて n -ブチルリチウムで該プロミドをイニシャル金属化し、続いてクロロトリメチルスズで処理して、L III をトリメチルスズ中間体に変換する。また、L II を強非プロトン性塩基の存在下、2-[N, N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミノ]-5-クロロピリジンとの反応によってエノールトリフラートに変換する。次いで、該スズおよびエノールトリフラート中間体とを、 Pd^0 触媒、Cu I および AsPh_3 の存在下でカップリングさせて、直接に中間体 L V を得る。L V のオゾン分解 (メチルス

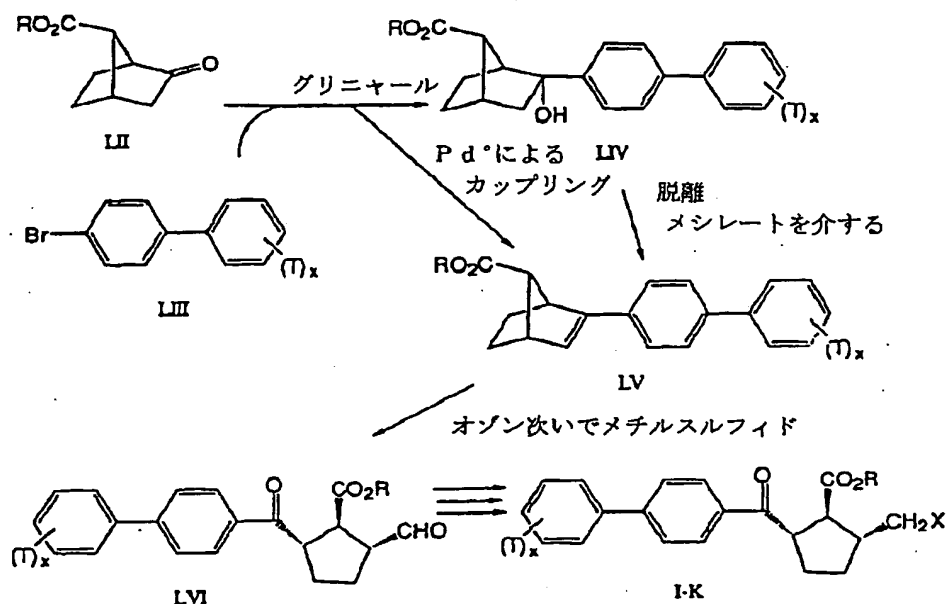
ルフィドでの仕上げ処理) により、アルデヒド L VI を得る。別法として、 OsO_4 、続いての HIO_4 での処理により L V を L VI に変換する。

鍵となる中間体 L VI から特許化合物 I-K への変換は、側鎖官能基 X の同一性に依拠していくつかの方法で達成される。L VI とウィティツヒ試薬との反応、続いて水素化することにより、X がアルキル、アリールまたはアリールアルキルである生成物が得られる。アルデヒド L VI を LAH で還元してアルコール I-K ($\text{X}=\text{OH}$) を得る。適切な出発物質および当業者によく知られた光延反応条件とを用いることによって、該アルコールはフェニルエーテルもしくは N-フタルイミドリル化合物に変換される。O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1(1981) 参照。別法として、I-K ($\text{X}=\text{OH}$) のアルコールを当業者によく知られた条件によってトシラート ($\text{X}=\text{OTs}$) またはプロミド ($\text{X}=\text{Br}$) のごとき脱離基に変換し、次いで、該脱離基を硫黄またはアジド求核試薬によって置換し、 $\text{X}=\text{チオエーテル}$ またはアジドである生成物を得、これを還元し、アシル化してアミド ($\text{X}=\text{NH}$ アシル) を得る。アルコール I-K ($\text{X}=\text{OH}$) の直接アシル化により、 $\text{X}=\text{O}$ アシルである本発明の化合物が得られ、塩基の存在下での該アルコールと種々のアルキルハライドとの反応によりアルキルエーテル ($\text{X}=\text{OR}^1$) を得ることができる。各場合において、最終工程は R および X の安定性に依じた条件を用いる

ことによって、酸ブロッキ

ング基Rを除去して酸 ($R=H$) を得るものであるが、全ての場合で、塩基加水分解によるベンジルの除去、もしくはフッ化テトラブチルアンモニウムでの処理により2-(トリメチルシリル)エチルの除去のような当業者によく知られた条件を用いて行っている。

方法K



方法L

本発明化合物の酸のアミドは、ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中で、第一級もしくは第二級アミンおよびジシクロヘキシルカルボジイミドのごときカップリング剤とで処理することによって酸から調製できる。これらの反応は当業者によく知ら

れている。該アミン成分は単純なアルキルまたはアリアルアルキル置換体であるか、あるいはカルボキシルがブロックされアミノ基が遊離したアミノ酸誘導体である。

本発明の化合物の適当な医薬上許容される塩は、有機または無機塩基とで形成

される付加塩を含む。かかる塩基に由来する塩形成イオンは、金属イオン、例えば、アルミニウム、ナトリウムまたはカリウムのごときアルカリ金属イオン、カルシウムまたはマグネシウムのごときアルカル土類金属イオン、またはアミン塩イオンでよく、この数はこの目的として知られているとおりである。実施例としては、アンモニウム塩、ジベンジルアミンやN, N-ジベンジルエチレンジアミンのごときアリアルアルキルアミン、メチルアミン、t-ブチルアミン、プロカインのごとき低級アルキルアミン、N-エチルピペリジンのごとき低級アルキルピペリジン、シクロヘキシルアミンまたはジシクロヘキシルアミンのごときシクロアルキルアミン、1-アダマンチルアミン、ベンザチン (benzathine)、またはアルギニン、リシン等のようなアミノ酸から誘導された塩を含む。ナトリウムまたはカリウム塩のごとき生理学上許容される塩およびアミノ酸塩は後記するごとく医学的に使用でき、好ましいものである。

必ずしも生理学上許容されるものではないこれらのおよびその他の塩は、後記する目的で許容される生成物を単離または精製するのに有用である。例えば、適当な溶

媒中の (+) -シンコニンのごとき商業的に入手可能なエナンチオマー的に純粋なアミンは本発明化合物の単一のエナンチオマーの塩結晶を生じさせることができ、「古典的分割」としばしば呼ばれるプロセスにおいて溶液中の反対のエナンチオマーを残す。所定の本発明化合物の1つのエナンチオマーは通常その対掌体よりも生理学的効果が実質的に大きいので、この活性な異性体は結晶または液相のいずれかで精製されたものとして見い出すことができる。該塩は、塩が沈殿する媒体中、または水性媒体中で、本発明化合物の酸の形態のものと所望の塩基イオンを供する当量の塩基とを反応させ、次いで、凍結乾燥することによって生成される。遊離の酸形態のものは、例えば、硫酸水素カリウム、塩酸等での通常の中和技術によって塩から得ることができる。

本発明の化合物は、マトリックスメタロプロテアーゼMMP-3、MMP-9およびMMP-2、および程度は低いMMP-1を阻害することが判明しており、従って、背景セクションで言及した疾患を治療または予防するのに有用であ

る。上記でリストしなかった他のMMPは、特に触媒部位において、上記でリストしたものと高度の相同性を有するので、本発明の化合物はかかる他のMMPも種々の程度で阻害するであろう。当該分子のビアリアル部位上の置換基、ならびに特許請求する化合物のプロピオン酸または酪酸の置換基を変化させると、リストしたMMPの相対的阻害に影響を及ぼすことが示

された。従って、この一般的クラスの化合物は、特定の病理学的疾患に関連する特異的MMPの阻害効果を増強する一方、残りの含まれていないMMPにより影響を与えないように、特定の置換基を選択することによって「調節」することができる。

マトリックスメタロプロテアーゼ媒介疾患を治療する方法は、かかる疾患を呈するヒトを含めた哺乳動物で実施できる。

本発明の阻害剤は獣およびヒトへの適用で使用することが考えられる。かかる目的では、それらは、投与方法および考えられる投与形態に応じて、有効成分に1種またはそれ以上の医薬上許容される担体、希釈剤、充填剤、結合剤、および他の賦形剤を加えたものを含有する医薬組成物にて使用される。

阻害剤の投与は、当業者に知られたいずれかの適当な方法によることができる。適当な非経口投与の例は、静脈内、関節内、皮下および筋肉内経路を含む。静脈内投与を用いて、薬物の血漿内ピーク濃度を急性的に調節することができる。改良された半減期および関節腔への薬物の標的化を、リポソーム内に薬物をトラップすることによって助けることができる。滑膜-特異的マクロ分子に結合するリガンドをリポソームの外側に一体化させることによって、関節に対して標的化させるリポソームの選択性を改良することができる。別法として、例えば、ポリ(DL-ラクチド-共-グリコリド)よりなる、分

解性ミクロスフェアへの薬物のカプセル化を行なって、または行わないで、筋肉内、関節内または皮下蓄積注射を用いて、延長された持続性薬物放出を得ることができる。投与形態の改良された便宜性のために、Pharmacia から入手できる Percutaneous システムのごとき i. p. 移植レザーバー (reservoir) 容器およびセ

プタム (septum) を使用することも可能である。改良された便宜性および患者コンプライアンスは、注射ペン (injector pen) (例えば、Novo PinまたはQ-pen) または無針ジェット式注射器 (例えば、Biojet, MedijectまたはBecton Dickinsonからのもの) の使用によっても達することもできる。脈動性放出のごとき、延長された0次のもしくは他の正確に制御された放出は、滑膜空間へのカニューレを介した薬物の送達 (デリバリー) に、移植可能なポンプを用いて、必要に応じて、達成することもできる。その例は、ALZET 浸透圧ポンプのごときALZAから入手できる皮下に移植される浸透圧ポンプを含む。

鼻孔内送達は、リン脂質またはアシルカルニチンのごとき適当な吸収促進剤と組み合わせて、セルロース、ポリアクリレートまたはポリカルボフィルからなるもののごとき生物接着性粒状担体 ($< 200 \mu\text{m}$) へ薬物を一体化させることによって達成できる。利用可能なシステムは、DanBiosys およびScios Novaによって開発されたものを含む。

本出願の背景セクションに引用した種々のペプチド化

合物のものとは対照的に、本発明の化合物の注目に値する属性は本発明の化合物の証明された経口活性である。ある種の化合物は、種々の動物モデルで、90-98%までの経口バイオアベイラビリティを示した。経口送達は、薬物を錠剤、被覆錠剤、糖剤、ハードおよびソフトゼラチンカプセル、溶液、乳剤または懸濁液に薬物を一体化させることによって達成できる。また、経口送達は、薬物を、消化プロテアーゼ活性が低い結腸で薬物を放出するように設計された腸溶性被覆カプセルに一体化させることによって達成できる。その例は、各々、ALZA およびScherer Drug Delivery SystemsからのOROS-CT/Osmet™ およびPULSINCAP™ システムを含む。他のシステムは、結腸特異的細菌アゾレダクターゼによって分解されるアゾ-架橋したポリマー、または結腸のpHの上昇によって活性化されるpH感受性ポリアクリレートポリマーを使用するものである。前記システムは、入手できる広範囲の吸収促進剤と組み合わせて使用できる。

直腸送達は、薬物を坐薬に一体化させることによって達成できる。

本発明の化合物は、当業者によく知られた種々の治療上不活性な、無機または

有機担体の添加によって前記リストされた処方で製造できる。これらの例は、限定されるものではないが、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、植物油、ワックス、脂肪、ポリエチレングリコールのごときポリオール類、水、サッカロ

ース、アルコール、グリセリン等を含む。種々の防腐剤、乳化剤、分散剤、着香剤、湿潤剤、抗酸化剤、甘味剤、着色剤、安定化剤、塩、緩衝液等も、処方の安定化を助力するため、あるいは有効成分のバイオアベイラビリティを増加させるのを助力するため、あるいは経口投与の場合に許容されるフレーバーまたは臭気の処方を得るために添加することもできる。

使用すべき医薬組成物の量は、受容者および治療すべき疾患に依存する。所要量は当業者に知られたプロトコルによって過度の実験なくして決定できる。また、所要量は、疾患を治療するために阻害されなければならない標的酵素の量の測定に基づいて、計算することができる。

本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は、前記した生理学的疾患の治療で有用であるのみならず、メタロプロテアーゼの精製に関する活性において、またマトリックスメタロプロテアーゼ活性についてテストするためにも有用である。かかる活性テストは、天然もしくは合成酵素調製物を用いてイン・ビトロで、あるいは例えば異常な破壊的酵素レベルが自然に見い出される動物モデルか（遺伝的に突然変異させたまたはトランスジェニック動物の使用）、あるいは関節安定性を破壊する外因性薬剤の投与または外科手術によって誘導された動物モデルを用いてイン・ビボで行うことができる。

実験：

一般的手法：

全ての反応は特に断りのない限り、アルゴンの正圧力下で、火炎乾燥したまたはオープン乾燥したガラス器具を用いて行い、磁氣的に攪拌した。不安定な液体および溶液は、シリンジまたはカニユーレを通して移入させ、セブタムラバーを介して反応容器に導入した。反応生成物溶液は、特に断りのない限り、Buchi エ

バポレーターを用いて濃縮した。

材料：

通常、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランをベンゾフェノンケチルからアルゴン下で蒸留し、塩化メチレンを水素化カルシウムからアルゴン下で蒸留した以外は、市販のグレードの試薬と溶剤とをさらに精製することなく使用した。特定の有機または有機金属出発物質および試薬の多くは、Aldrich, 1001, West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233から入手した。溶媒はしばしばVWR Scientificによって配給されているEM Scienceから入手した。

クロマトグラフィー：

分析薄層クロマトグラフィー (TLC) はWhatman[®]製のプレコートしたガラス裏打ちシリカゲル60A F-
254 250 μ mプレートで行った。スポットの可視化は、以下の技術のうちの1つが効果的であった：(a) 紫外線イルミネーション、(b) ヨウ素蒸気への暴露、(c) プレートをエタノール中のリンモリブデン酸の10%溶液へ浸漬し、続いての加熱、および(d) プレートを0.5%濃硫酸を含むエタノール中のp-アニスアルデヒドの3%溶液へ浸漬し、続いての加熱。

カラムクロマトグラフィーは230-400メッシュのEM ScienceTMシリカゲルを用いて行った。

分析用高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は288 nmでモニターする4.6 \times 250 mmのMicrosor

b[°]カラムで1 mL / 分で行い、半分取用HPLCは288 nmでモニターする21.4 \times 250 mmのMicrosor

b[°]カラムで24 mL / 分で行った。

装置：

融点 (mp) はThomas-Hoover 融点測定装置で行い、補正は行わなかった。

プロトン (¹H) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、General Electric GN-OMEGA 300 (300 MHz) スペクトロメーターで測定し、カーボンサーティーン (¹³C) NMRスペクトルはGeneral Electric GN-OMEGA

300 (75 MHz) スペクトロメーターで測定した。後記実験で合成した化合物のほとんどをNMRによって分析し、スペクトルは各場合において提

案された構造と一致した。

マスマスペクトル (MS) データは、液体セシウム二次イオン (LCIMS)、高速原子衝撃 (FAB) の現在のバージョン、によるKratps Conpet 1-Hスペクトロメーターで得た。後記実験で合成した化合物のほとんどをマスマスペクトロスコピーによって分析し、スペクトルは各場合において提案された構造と一致した。

一般的コメント：

多段工程手法、系列的工程は数字によって示す。工程内での変形は文字によって示す。表データにおけるダッシュ線は結合の場所を示す。

実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 4、実施例 5、および実施例 6

アルゴンでパージした500 mL フラスコに4-クロロビフェニル (2.859g, 15.154mmol、TCIにより供給されたもの) を秤量した。このフラスコに、ジヒドロ-3-(2-メチルプロピル)-2,5-フランジオン (1.997g, 15.110mmol、調製については後記参照) を1,1,2,2-テトラクロロエタン (50mL) と共に移した。溶液を氷浴中で冷却し、次いで、三塩化アルミニウム (4.09g) を固体としてゆっくりと添加した。氷浴を取り除き、反応物を室温まで加温した。次いで、混合物を油浴中で合計2.5時間加熱し、その時点で反応物を氷

浴中で冷却し、10% HCl 溶液 (200mL) でクエンチした。水性混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合した有機抽出物を塩水 (brine) で1回洗浄した。溶液をMgSO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) による精製によってオイルが得られ、これを2回再結晶させて (ヘキサン-酢酸エチル) 淡オレンジ色の固体1.358 gが得られ、これはほとんど1つの物質であった。この物質の少量のクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) により、実施例1の化合物52.0 mg (融点、138.5-139.5 °C) が白色のフワフワした固体として、ならびに実施例6化合物の4.0 mg

(融点、185.5-186.5 °C) が、ジヒドロ-3-(2-メチルプロピル)-2, 5-フランジオン [Wolanin ら、米国特許第4, 771, 038号 (1988年9月13日-実施例6および5c) の方法によって調製される] の少量不純物とおなじように無水コハク酸からの副生成物として得られた。

同様に調製した実施例1のバッチからの母液を真空中で蒸発させ、NMRスペクトロスコピーによって評価した残渣は、有意な成分として、異性体、5-メチル-3-[オキソ-(4'-クロロ-4-ビフェニル)メチル]ヘキサン酸の存在を示した。この残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール)によって精製して外来の汚染物を除去し、次いで、Chiralpak AD[®] HPLC カラム (65% n-ヘプタン、35% (エタノール中の1% 水+0.2% TFA)) で分離し、実施例1のものと共に立体異性体のエナンチオマー (実施例4/実施例5との混合物) を得た。同一システムでの純粋な実施例1の化合物の分離により、実施例2 (第1オフ) および実施例3 (第2オフ) のようにこの化合物の異性体のみが得られた。Chiralcel OJ[®] カラムでの立体異性体混合物の再クロマトグラフィーにより、実施例5 (第1オフ) および実施例4 (第2オフ) の純粋な試料が得られた。

前記無水物の代わりに純粋な無水コハク酸を用いる別の実験では、唯一の生成物は実施例6のものだけであった。

実施例1-後の調製および一般的手法

アルゴンでパージした250mLフラスコに4-クロロビフェニル (14.8mmol、1当量) を秤量した。このフラスコに、ジヒドロ-3-(2-メチルプロピル)-2, 5-フランジオン (14.9mmol、1当量) を1, 1, 2, 2, -テトラクロロエタン (50mL) と共に移した。溶液を氷浴中で冷却し、次いで、三塩化アルミニウム (30.8mmol、2.07当量) を固体としてゆっくりと添加した。約30分後に、氷浴を取り除き、反応物を室温まで加温し、少なくとも24時間撹拌した。次いで、これを冷10% HCl 溶液に注ぎ、クロロホルムで3ないし5回抽出した。合した有機抽出物を塩水で1回洗浄し、MgSO₄

上で乾燥し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン-メタノール）による精製によってオイルが得られ、これを2回再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）して、1.066gの白色固体を得た（実施例1）。再結晶からの母液は立体異性体および少量の実施例6のものとの混合物であった。

実施例1の調製についての前記方法を用いて、適当に置換された無水物および適当に置換されたビフェニルを用い、以下の一連のビフェニル（表I）を調製した。

表 I

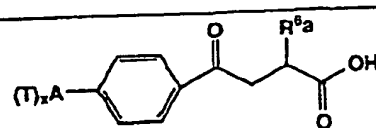
実施例	R ^{6a}	R ^{6b}	(T) _x	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け	
					138.5-139.5	
1	i-Bu	H	4-Cl	R, S	[a] _D = -26.3 (MeOH)	
2	i-Bu	H	4-Cl		[a] _D = +25.4 (MeOH)	
3	i-Bu	H	4-Cl		[a] _D -26.3 (MeOH)	
4	H	i-Bu	4-Cl		[a] _D +26.1 (MeOH)	
5	H	i-Bu	4-Cl		185.5-186.5	
6a	H	H	4-Cl	R, S	201.5-202.0	
7a	H	H	4-Br		176.0-177.0	
8a	H	H	4-F		158.0-159.0	
9a	H	H	2-F		175.0-176.0	
10a	H	H	2-Cl		133.0-134.0	
11a	H	H	2,4-(F) ₂		147.0-148.0	
12a	H	H	3-Cl		134.5-135.0	
13	i-Bu	H	H	R, S	149.0-150.0	
14	i-Bu	H	4-Br	R, S	117.5-118.5	
15	i-Bu	H	4-F	R, S	153.0	
16	i-Bu	H	4-Et	R, S	119.0-120.0	
17	i-Bu	H	2-F	R, S	118.0-119.0	
18	i-Bu	H	2-Cl	R, S	141.0-142.0	
19	i-Bu	H	4-MeO	R, S	133.0-134.0	
20	i-Bu	H	2,4-(F) ₂	R, S	131.5-132.5	
21	i-Bu	H	4-Me	R, S	101.0-102.0	
22	i-Bu	H	4-n-ペンチル	R, S	169-170	
23a	=CH ₂	H	4-Cl		186.0-187.5	
24a	=CH ₂	H	2-Cl		196-197	
25a	Me	H	4-Cl	R, S	141-142	
26b	n-ペンチル	H	4-Cl	R, S		

・ 参考化合物。

・ この無水物（2-n-ペンチルコハク酸無水物）は、パレルアルデヒドをイソブチルアルデヒドの代わりに使用した以外は、ジヒドロ-3-（2-メチルプロピル）-2,5-フランジオンについて与えられた手法に従って調製した。

実施例1の調製についての前記方法を用いて、適当に置換された無水物および適当に置換されたアリール出発物質を用い、以下の一連のフェニル含有生成物（表II）を調製した。

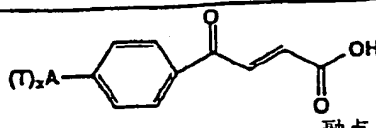
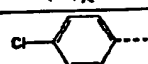
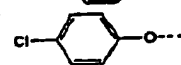
表 II

				
実施例	R ^{6a}	(T) _x A	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
27a	i-Bu	Cl	R, S	123.5-124.5
28a	=CH ₂	Me		144.0-145.5

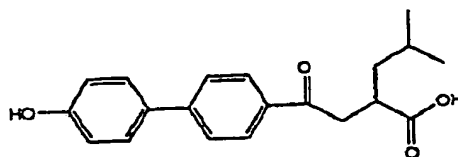
・ 参考化合物

実施例 1 の調製についての前記方法を用いて、適当に置換されたアリール出発物質と共に適当に置換された無水物を用い、以下の一連のオレフィン含有生成物 (表III) を調製した。

表 III

			
実施例	(T) _x A	融点 (°C) / 他の特徴付け	
29a		123.5-124.5	
30a		144.0-145.5	

・ 参考化合物

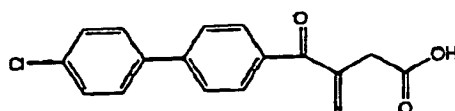


実施例 3 1

実施例 3 1 :

実施例 19 の化合物 (52.2mg、0.153mmol) を 2.5 ml の水酢酸および 1.5 ml の濃臭化水素酸に溶解した。この混合物を雰囲気下の温度で一晩攪拌し、

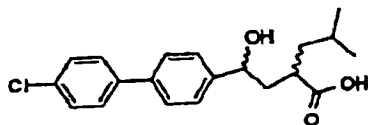
次いで、13時間還流した。反応物を冷却し、しかる後、水を添加して粗製固体を沈殿させた。これを酢酸エチルに溶解させ、塩水で洗浄した。溶液を $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空中で濃縮し、固体を得た。これをヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、白色結晶24.6mgを得た。融点、188.0-189.0℃



実施例32

実施例32 (参考化合物) :

実施例6の化合物 (127.2mg、0.441mmol) を2mlのピリジンに溶解した。この溶液に32mgのパラホルムアルデヒドおよび0.5mlのピペリジンを追加した。混合物を油浴中で55-60℃で6時間加熱し、次いで、雰囲気下の温度で一晩攪拌した。反応物を10% HClに注ぎ、EtOAcで抽出し、飽和塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去して粗製固体を得た。この固体をEtOAcに溶解し、綿プラグを通して濾過して不溶性物質を除去した。残渣をヘキサン-EtOAcから再結晶して、白色結晶54.4mg (41%) を得た。融点、127.0-128.0℃。



実施例33 異性体A-第1オフクロマトグラフィ
ーカラム

実施例34 異性体B-第2オフクロマトグラフィ
ーカラム

実施例33および実施例34 :

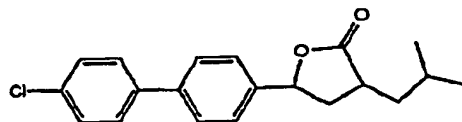
実施例1の化合物 (103.5mg、0.300mmol) を20mlの水に溶解し、水酸化ナトリウム30.0mg (0.687mmol) を添加した。溶液を氷浴中で冷却し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム13.0mg (0.344mmol) を固体として添加した

。攪拌を1時間継続した。TLC (塩化メチレン-2.5%メタノール) は、出発物質が依然として存在することを示したので、反応物を一晩室温で加温した (16.5時間)。出発物質が依然として存在しているので、さらに13.0mgの水素化ホウ素ナトリウムを室温で添加した。反応物を2時間攪拌し、次いで、10% HCl でクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。合した有機抽出物を塩水で1回洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。溶液を真空中で濃縮して粗製固体57.0mgを得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン-メタノール) によって精製して、2つの主生成物である実施例33 (7.9mg) および実施例34 (19.1mg) の化合物を得た。

実施例33: ¹H NMR (MeOD-d₃) δ 7.56(m, 4H), 7.38(m, 4H), 4.66(dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 2.77(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.75, 1.57(m, 3H), 1.26(m, 1H), 0.85(d, J=6Hz, 3H), 0.79(d, J=6Hz, 3H)

実施例34: ¹H NMR (MeOD-d₃) δ 7.58(m, 4H), 7.40(m, 4H), 4.64(t, J=6Hz, 1H), 2.34(m, 1H), 2.10(mおよび溶媒), 1.74(m, 1H), 1.54(m, 2H), 1.28(m, 2

H), 0.87(d, J=6Hz, 3H), 0.77(d, J=6Hz, 3H)



実施例35および実施例36

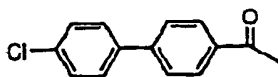
実施例35および実施例36 (参考化合物):

ラク톤の実施例35および実施例36の化合物は、ショウノウスルホン酸 (11mg) と共に25mlベンゼンに実施例33および実施例34の化合物の混合物 (51mg) を溶解させることによって調製した。この混合物をディーンスターク (Dean-Stark) トラップを用いて12時間還流した。得られた溶液を水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空中で蒸発させた。残渣を、ヘキサン-EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、分離されたラクトンを得た。

実施例 28 : ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.3-7.7(m, 8H), 5.6(m, H), 2.75(m, 1H), 2.45(m, 2H), 2.20(溶媒), 1.75(m, 2H), 1.45(m, 1H), 1.01(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.87(d, $J=7\text{Hz}$, 3H); MS (FAB-LSIMS) $329[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Cl}$ FW=328.87)

実施例 29 : ^1H NMR (CDCl_3) δ (m, 8H), (m, 1H), (m, 1H), 2(m, 2H), 2.20(溶媒), 1.75(m, 2H), 1.45

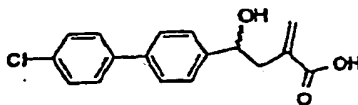
(m, 1H), 1.01(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.87(d, $J=7\text{Hz}$, 3H); MS (FAB-LSIMS) $328[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Cl}$ FW=328.87)



実施例 37

実施例 37 (中間体) :

実施例 23 の一般的方法を用いて、無水イタコン酸の代わりに塩化アセチルを用いることによつて実施例 37 の化合物を調製した。融点、100-101 $^{\circ}\text{C}$

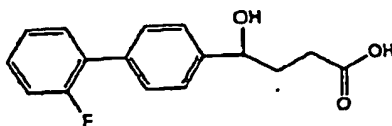


実施例 38

実施例 38 (参考化合物) :

実施例 23 の化合物 (97.9mg, 0.325mmol) を水中の水酸化カリウムの 0.446 M 溶液 1.0 ml に溶解した。水素化ホウ素ナトリウム 76.8 mg (2.03 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応物を 6 N HCl の添加によつてクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出し、合した有機抽出物を塩水で 1 回洗浄した。溶液を MgSO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。白色固体を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) して白色固体の実施例 38 の化合物を 57.1 mg 得た。融点、

118-120 °C。

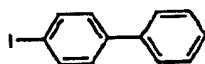


実施例 39

実施例 39 (参考化合物) :

実施例 39 は実施例 38 の手法と非常に似た方法で実施例 9 の化合物から調製した。元素分析値、C : 計算値 67.83; 実測値 67.80、H : 計算値 5.12; 実測値 5.50、0.5 H₂O として計算。

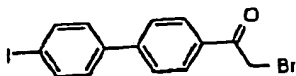
実施例 40 :



工程 1

氷浴中、アルゴン下にて、DME 5 ml 中の塩化トリメチルスズ (5.5g, 27.60mmol) の溶液を DME 15 ml 中の金属ナトリウム (1.9g, 82.64mg 原子) の小さな立方体の撹拌されている懸濁液に添加した。添加が完了した後、混合物を撹拌し、氷浴中で 2 時間冷却した (色は緑色に変化した)。アルゴン下で、混合物をカニュレを介してもう 1 つの乾燥した丸底フラスコに移して、過剰のナトリウムを除去し、0 °C まで冷却した。14 m

L の DME 中の 4-ブロモビフェニル (5.4g, 22.70mmol) の溶液を冷却した NaSnMe₃ 溶液に滴下した。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、その時点で、TLC 分析は完全な反応を示していた。トリメチルスズ生成物の R_f = 0.44 (シリカ、ヘキサン) であった。次いで、反応混合物を氷浴中で冷却し、ヨウ素 (6.6g, 26.00mmol) で処理した。室温で 1.5 時間撹拌した後、混合物を EtOAc で希釈し、水、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で溶媒を除去した。次いで、粗生成物をヘキサンでのカラムクロマトグラフィーにより精製して白色固体 5.5 g (収率 86%) を得た。TLC (シリカ、ヘキサン) R_f = 0.54。

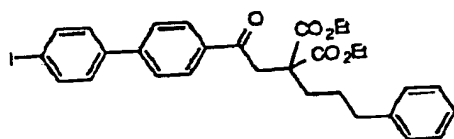


工程 2

25 mL の乾燥ジクロロエタン中の工程 1 からの 4-ヨードビフェニル (1.35 g, 4.82mmol) の溶液を臭化プロモアセチル (0.47mL, 5.21mmol) で処理し、アルゴン気流下で 0℃まで冷却した。次いで、冷却した混合物を $AlCl_3$ (0.77g, 5.77mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を冷 10% HCl に注ぎ、塩化メチレンで 3 回抽出した。合した抽出物を次いで塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。EtOAc/ヘキサンからの再結晶により淡褐色の微細な針状

物 1.1 g (58% 収率) を得た。

1H NMR (CD_3OD) δ 8.17(d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.95(d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.94(d, $J=8.7Hz$, 2H), 7.66(d, $J=8.1Hz$, 2H), 5.05(s, 2H)。

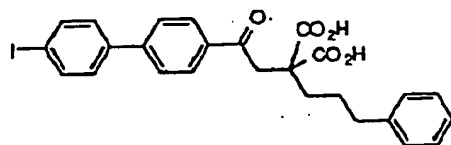


工程 3

乾燥 THF 11 mL 中のジエチル (3-フェニル) プロピルマロネート (実施例 114 調製物からの工程 1 の生成物、1.5g, 5.28mmol) の溶液をアルゴン気流下で NaH (0.12g, 4.95mmol) で処理した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、その時点で均質な混合物が得られ、ガスの発生が止まった。20 mL の乾燥 THF 中の工程 2 からの 2-ブロモ-4-(4-ヨードフェニル) アセトフェノン (1.85g, 4.61mmol) の溶液を添加し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。その時点で TLC 分析は完全な反応を示していた。次いで、混合物を 2N HCl でクエンチし、EtOAc で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc で 2 度抽出し、合した抽出物を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をヘキサン中のグラジエント 3% - 40% の EtOAc を用い

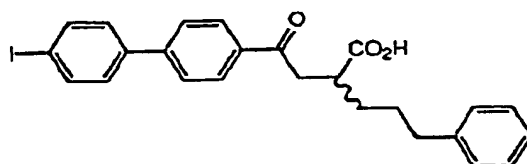
るクロマトグラフィーに付して純粋な生成物 2.28 g (83% 収率) を得た。TLC (シリカ、

EtOAc : ヘキサン、1:4) $R_f = 0.37$ 。



工程 4

THF (5mL) / EtOH (15mL) 中の工程 3 からのジエチルエステル (2.28g, 3.81mmol) の溶液を水 5 mL 中の 5 当量の NaOH で処理し、室温で一晩攪拌した。この時点で、反応混合物を 2N HCl で酸性化し、減圧下で溶媒を除去した。次いで、形成された固体を、濾過し、水で洗浄し、乾燥して純粋な生成物 1.6 g (77%) を得た。TLC (シリカ、CH₂Cl₂ : MeOH、9:1) $R_f = 0.14$ 。

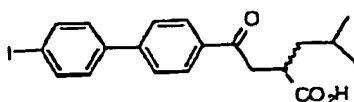


実施例 40

工程 5 - 実施例 40 の調製

工程 4 からの二酸 (1.6g, 2.95mmol) を 30 mL の 1,4-ジオキサンに溶解し、36 時間還流した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を除去した。得られた残渣を EtOAc / ヘキサンから結晶化し、0.

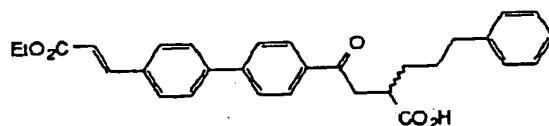
6 g (41% 収率) を得た。融点、165-165.5 °C。



実施例 4 1

実施例 4 1 :

この化合物は、ジエチルー（3-フェニル）プロピルマロネートの代わりにジエチルイソブチルマロネートを使用した以外は実施例 4 0 と同様の方法により調製した。元素分析、計算値 C 55.06, H 4.85; 実測値 C 54.90, H 4.79。

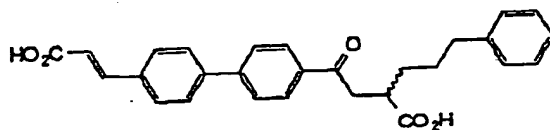


実施例 4 2

実施例 4 2 :

実施例 4 0 の化合物 (300mg, 0.60 mmol) を DMF (3mL) に溶解し、アクリル酸エチル (0.15mL, 1.38mmol)、Pd (OAc)₂ (15mg, 0.07mmol)、炭酸水素ナトリウム (126mg, 1.50mmol) および塩化テトラブチルアンモニウム (69mg, 0.24mmol) で処理した。混合物を 3 日間還流し、その時点でそれを酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移した。有機層を水、塩水で処理し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物を塩

化メチレン中の 0-4% メタノールを用いたクロマトグラフィーに付し、生成物 120mg を得た。融点、155-157 °C。

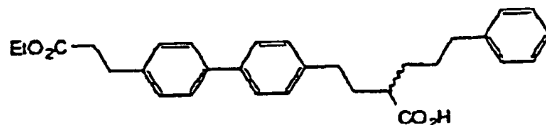


実施例 4 3

実施例 4 3 :

エタノール (1.5mL) 中の実施例 4 2 の化合物 (28mg, 0.06mmol) の懸濁液を水 (0.3mL) 中の NaOH (14mg, 0.35mmol) の溶液で処理し、混合物を室温で

一晚撹拌した。この時点で、これを2N HClでクエンチし、塩化メチレン(2×10mL)で抽出した。合した抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、生成物23mg(87%)を得た。融点、230-232℃。

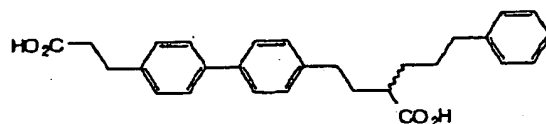


実施例 4 4

実施例 4 4 :

エタノール(2mL)中の実施例42の化合物(60mg, 0.13mmol)の溶液をカーボン上の10% Pdで処理し、混合物を水素ガスバルーン下にて室温で一晩撹拌した。この

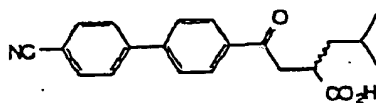
時点で、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で溶媒を除去し、オイル状の生成物43mgを得た。MS (FAB-LSIMS) 458[M]⁺。



実施例 4 5

実施例 4 5 :

エタノール(1mL)中の実施例44の化合物(15mg, 0.03mmol)の懸濁液を水(0.2mL)中の水酸化ナトリウム(9mg, 0.23mmol)の溶液で処理し、室温で1.5日間撹拌した。次いで、反応混合物を2N HClでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、層を分離した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で溶媒を除去して生成物12mgを得た。融点、131-132℃。



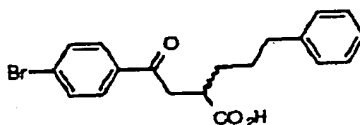
実施例 4 6

実施例 4 6 :

実施例41の化合物 (50mg, 0.12mmol)、Cu(I)CN (36mg, 0.40mmol)、および0.7mLの1-メチル-2-ピロリジノンとを混合し、125℃で24時間加熱した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、減圧下

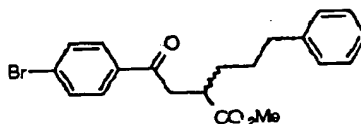
で蒸発させた。次いで、粗生成物をMPLCでの塩化メチレン中の0-8%メタノールを用いるクロマトグラフィーに付して生成物26.5g (66%収率)を得た。HRMS (FAB) $C_{21}H_{22}NO_3S$ $[MH]^+$ としての計算値 336.15997、実測値 336.16129。

実施例47:



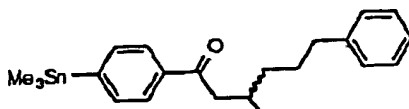
工程1:

2-ブロモ-4-(4-ヨードフェニル)フセトフェノンの代わりに2,4'-ジブロモアセトフェノンを用いる以外は実施例40と同様の方法によりこの中間体を調製した。TLC (塩化メチレン-10%メタノール) Rf 0.52。



工程2:

工程1からの生成物のエタノール中でのジアゾメタンでのメチル化によりメチルエステルを定量的に得た。TLC (ヘキサン、10%酢酸エチル) Rf 0.21



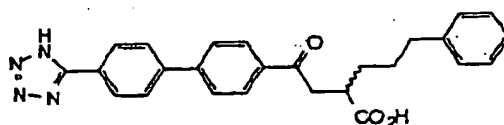
実施例 47 の調製についての前記方法を用いて、工程 4 における 4-プロモ-

Boc-アニリンの代わりに適当なプロミドを用い、以下の一連のビフェニル生成物(表IV)を調製した。

表 IV

表 IV

実施例	(T) _x	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
47	NHBoc	R, S	169-171
48	t-Bu	R, S	124-125
49	CH ₂ NHBoc	R, S	156
50	CH ₂ CN	R, S	139-140
51	SMe	R, S	174.5-175
52	O(CH ₂) ₂ Cl	R, S	155-156
53	CH ₂ OH	R, S	165-166
54	O(CH ₂) ₂ OH	R, S	167-168
55	CH ₂ =CH ₂	R, S	156-157
56	CN	R, S	199-200



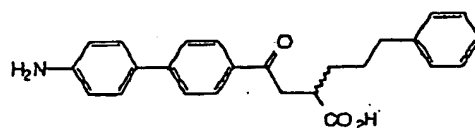
実施例 5 7

実施例 5 7 :

実施例 5 6 のメチルエステル (81mg, 0.2mmol, 実施例 5 6 の化合物のエタノール溶液のジアゾメタンでの処理、続いての真空中での溶媒の蒸発からのもの) をトルエン 1 mL に溶解し、アジ化トリメチルスズ (62mg, 0.3mmol) で処理した。この時点で、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。粗生成物を塩化メチレン中の 0-20% メタノールを用いるクロマトグラフィーに付してメチルエ

ステルテトラゾール生成物 56 mg を得た。該メチルエステル生成物をエタノールに懸濁し、2 N NaOH 溶液 (0.5 mL) で処理し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 2 N HCl でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、層を分離した。

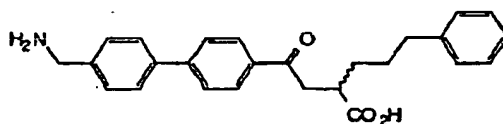
有機層を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥して、酢酸エチル／ヘキサンから結晶化させた実施例57の化合物34mgを得た。融点、176-177℃。



実施例 5 8

実施例 5 8 :

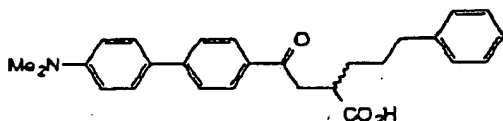
実施例47の化合物 (46mg, 0.094mmol) を 1.5 mL の塩化メチレンに溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.16mL, 2.06mmol) で処理した。混合物を室温で32時間攪拌し、その時点でTLCは完全な反応を示していた。減圧下で溶媒を除去し、得られた固体を酢酸エチル／ヘキサンで洗浄して、TFA塩として生成物40mgを得た。融点、170-174℃ (分解)。



実施例 5 9

実施例 5 9 :

実施例47の代わりに実施例49の化合物を使用した以外は実施例58と同様にして本化合物を得た。融点、146-148℃。



実施例 6 0

実施例 6 0 :

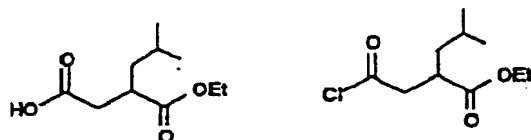
メタノール／テトラヒドロフラン (0.7mL/0.4mL) 中の実施例58の化合物のメチルエステル (50mg, 0.13mmol) を 37% 水性ホルムアルデヒド (0.11mL, 1.46mmol)、氷酢酸 (0.032mL)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.32mL, THF中の1.0M, 0.32 mmol) とで処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、

その時点で溶媒を減圧下で除去し、飽和炭酸カリウムを残渣に添加した。酢酸エチルを混合物に添加し、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、合した抽出物を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、メチルエステ

ル生成物 47 mg (88% 収率) を得た。TLC (ヘキサン-20% 酢酸エチル) R_f 0.35。

該メチルエステル生成物 (47mg, 0.11mmol) をエタノール (2mL) に溶解し、水 (1mL) 中の 10 当量の水酸化ナトリウムで処理した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、その時点で TLC は完全な反応を示していた。次いで、減圧下でエタノールを除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、混合物を 2N HCl で酸性化した。この時点で層を分離し、有機部分を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、減圧下で溶媒を除去して、塩酸塩として生成物 48 mg (96% 収率) を得た。融点、166-168 °C。

実施例 61 :

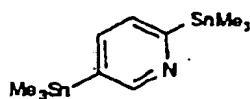


工程 1、2 および 3

メカニカル攪拌機を備えた 2 L の三ツ口フラスコに、アルゴン雰囲気下で、カリウム-tert-ブトキシド/tert-ブタノール溶液 (800mL, 1.0M) を充填し、還流した。イソブチルアルデヒド (66.2mL, 729mmol) およびコハク酸ジエチル (151 mL, 907mmol) とを合し、0.5 時間にわたって添加した。反応溶液をさらに 1.5 時間還流し、雰囲気下の温度まで冷却した。溶液を酢酸エチル (800m

L) で希釈し、2 N 塩酸溶液 (500mL) で洗浄した。酢酸エチル溶液を分離し、10% 炭酸ナトリウム溶液 (6×200mL) で洗浄した。塩基性洗液を合し、濃塩酸で酸性化した。生成物の抽出は酢酸エチル (5×250mL) で行った。洗液を合し、硫

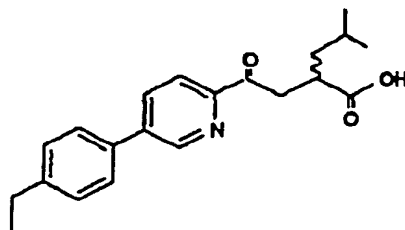
酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。この物質の一部を、パール (Parr) 装置を用い、カーボン上のパラジウムで直ちに水素化した。これにより前記で示した所望の酸エステル化合物 90.18 g が得られた。次いで、塩化オキサリル (1 当量) と共に還流することによって、これを対応するエステル酸塩化物に変換した。



工程 4 :

新たに蒸留したジメトキシエタン (50mL) 中のトリメチルシリルスズ塩化物 (21.8g, 109.5mmol) の溶液を、アルゴン雰囲気下、 -20°C に冷却したナトリウム (7.6g, 330mL)、ナフタレン (200mg, 1.56ミリミル) およびジメトキシエタンとの懸濁液に添加した。2.5 時間後、懸濁液は暗緑色に変化した。次いで、溶液を過剰のナトリウムからデカントした。1,4-ジブロモピリジン (10g, 42.2mmol) とジメトキシエタンとの溶液を 0°C でアルゴン下で 0.3 時間にわたって添加した。溶液を

雰囲気下の温度までゆっくりと加温し、500 mL の水に注いだ。溶液をジクロロメタン ($4 \times 250\text{mL}$) で洗浄し、抽出物を合し、 MgSO_4 上で乾燥した。濃縮して茶色がかった固体を得、これをアセトニトリルから再結晶して、1,4-ビス-トリメチルシリルスズピリジン 13.8 g を得た。



実施例 6 1

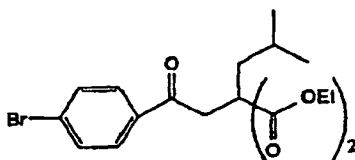
工程 5、6 および 7 - 実施例 6 1 の化合物の調製

炭酸カリウム (100mg) を工程 3 からの酸塩化物 (1.91g, 9.6mmol)、工程 4

の生成物 (3.9g, 9.6 mmol) およびトルエン (50mL) との溶液に懸濁した。次いで、これを48時間還流し、しかる後、雰囲気下の温度まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。固体を濾過し、溶媒を除去した。残存するオイルを酢酸エチル/ヘキサン溶離剤を用いるシリカのクロマトグラフィーに付した。ビスー (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 塩化物 (20mol%) の存在下、テトラヒドロフランの溶液を還流することによって、残存する物質をp-ヨードエチルベンゼン (1当量) にカップリングさせた。カップリング

した生成物を酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカ上のクロマトグラフィーに付し、水酸化ナトリウムを水性エタノール溶液に添加することによってケン化した。pH 5に酸性化することにより黄色固体が得られ、これを濾過し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶した。これにより実施例61の化合物53mgが得られた。融点、111-112 °C。

実施例62、実施例63、および実施例64：

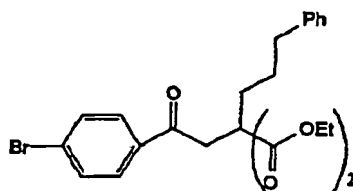


工程1 (A)：

セプタムラバーおよびアルゴンの針状流入口を備えた50 mLの一首丸底フラスコに、7 mLのTHF、水素化ナトリウム (0.058g, 2.42mmol) を充填し、0 °Cまで冷却しながら、2分間にわたってジエチルイソブチルマロネート (0.476g, 0.491mL, 2.20mmol) をシリンジを介して滴下した。得られた混合物を0 °Cで30分間、さらに、室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を、0 °Cまで冷却しながら、1分間にわたってカニューレを介して2, 4'-ジプロモアセトフェノン (0.556g, 3mLのTHF中の2.00mmol) を添加した。得られた混合物を0 °Cで

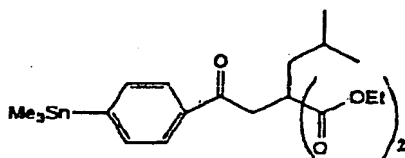
30分間、室温で13時間攪拌した。水 (30mL) およびヘキサン (50mL) の混合物を添加し、得られた水系の相をヘキサンの20 mLで2度抽出した。合した有

機相を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して黄色オイルを得た。シリカゲル 30 g 上のカラムクロマトグラフィー (1-5%の酢酸エチル-ヘキサン) のグラジエント) により、無色オイルとして生成物 0.53 g (64%) を得た。TLC (5%酢酸エチル-ヘキサン) $R_f = 0.24$ 。



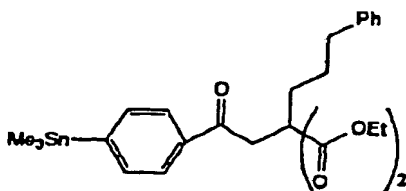
工程 1 (B)

工程 (A) の一般的アルキル化手法に従ってジエチルフェニルプロピルマロネート (1.00g, 3.59 mmol) の処理により、生成物 1.11 g (71%) を無色オイルとして得た。TLC (10%酢酸エチル-ヘキサン) $R_f = 0.19$ 。



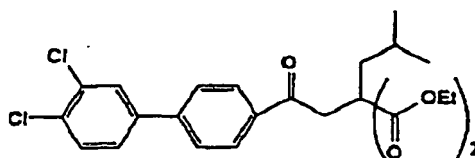
工程 2 (A)

アルゴン流入アダプター付きの還流コンデンサーを装備した一首 10 mL 丸底フラスコに 4 mL のトルエン、工程 1 (A) の生成物 (0.100g, 0.242 mmol)、ヘキサメチルニスズ (0.159g, 0.484 mmol)、テトラキス (トリフェニル-ホスフィン) パラジウム (0.014g, 0.0121 mmol) を充填し、24 時間加熱還流した。得られた混合物を濃縮して黒色オイルを得た。シリカゲル 15 g のカラムクロマトグラフィー (5%酢酸エチル-ヘキサンで溶出) により無色オイルとして生成物 0.107 g (89%) を得た。TLC (5%酢酸エチル-ヘキサン) $R_f = 0.33$ 。



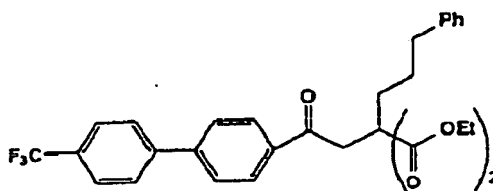
工程2 (B)

工程2 (A) の一般的手法に従い、工程1 (B) からの生成物 (0.150g, 0.31 mmol) の処理により無色オイルとして生成物 0.155 g (88%) を得た。TLC (10% 酢酸エチル-ヘキサン) $R_f = 0.19$ 。



工程3 (A)

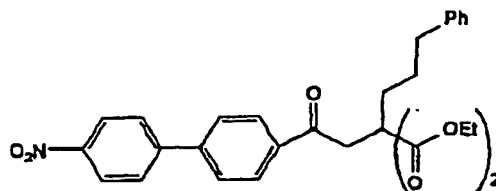
アルゴン流入アダプター付きの還流コンデンサーを装備した一首 10 mL 丸底フラスコに 1 mL のジメトキシエタンまたはトルエン、工程2 (A) の生成物 (0.107g, 0.215 mmol)、1-ブロモ-3,4-ジクロロベンゼン (0.097g, 0.42 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.025g, 0.021 mmol) とを充填し、24時間加熱、還流した。得られた混合物を濃縮して黒色オイルを得た。シリカゲル 15 g のカラムクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル-ヘキサンで溶出) により白色固体として生成物 0.058 g (57%) を得た。TLC (10% 酢酸エチル-ヘキサン) $R_f = 0.26$ 。



工程3 (B)

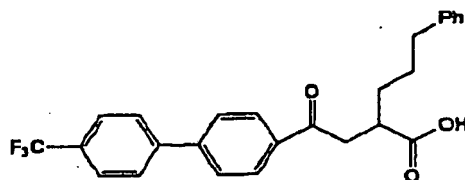
工程3 (A) の一般的カップリング手法に従い、工程2 (B) からの生成物 (0.079g, 0.141 mmol) をトルエン

中の 4-ブロモベンゾトリフロライドと反応させて、白色固体として生成物 0.069 g (91%) を得た。TLC (10% 酢酸エチル-ヘキサン) $R_f = 0.18$ 。



工程 3 (C)

工程 3 (A) の一般的カップリング手法に従い、工程 2 (B) からの生成物 (0.058g, 0.104mmol) をトルエン中の 1-ブロモ-4-ニトロベンゼンと反応させて、白色固体として生成物 0.042g (78%) を得た。TLC (10%酢酸エチル-ヘキサン) $R_f = 0.06$ 。

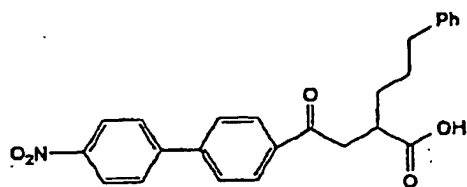


実施例 6 2

工程 4 (B) - 実施例 6 2 の化合物の調製

アルゴン流入アダプターを備えた一首 10 mL 丸底フラスコに 3 mL のエタノール、工程 3 (B) からの生成物 (0.069g, 0.128mmol)、および 1 mL の水性 25% 水酸化ナトリウム溶液を充填した。得られた混合物を室温

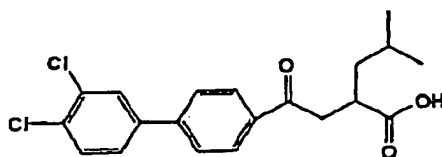
で 10 時間撹拌した。反応混合物を 10% HCl で酸性化し、エーテル 20 mL で 3 回抽出した。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して黄色固体を得、これを 2 mL の 1,4-ジオキサンに溶解し、アルゴン流入アダプター付きの還流コンデンサーを装備した一首 10 mL 丸底フラスコ中で 24 時間加熱、還流した。得られた混合物を濃縮して黄色固体を得た。シリカゲル 10 g 上のラムクロマトグラフィー (40% 酢酸-ヘキサン (1% 酢酸含有) で溶出) により、実施例 6 2 の化合物 0.033g (59%) を得、これを酢酸エチル-ヘキサンから 1 回再結晶して白色固体を得た。融点、165 °C。



実施例 6 3

工程 4 (C) - 実施例 6 3 の化合物の調製

実施例 6 2 の一般的手法に従い、工程 3 (C) からの生成物 (0.042g, 0.081mmol) の処理により実施例 6 3 の化合物 0.023g (68%) を得、これを酢酸エチル-ヘキサンから 1 回再結晶して白色固体を得た。融点、183 °C。

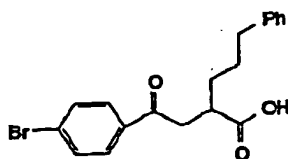


実施例 6 4

工程 4 (A) - 実施例 6 4 の化合物の調製

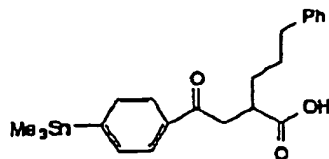
実施例 6 2 の一般的手法に従い、工程 3 (A) からの生成物 (0.050g, 0.104mmol) の処理により、実施例 6 4 の化合物 0.010g (25%) を得、これを酢酸エチル-ヘキサンから 1 度再結晶して白色固体を得た。融点、132 °C。

実施例 6 5 :



工程 1

実施例 6 2 の工程 4 (B) の一般的手法に従い、実施例 6 2 の調製法の工程 1 (B) の生成物 (13.34g, 28.06mmol) の処理により、前記 4-ブロモフェニル中間体 4.36g (41%) が得られ、これを 1-クロロブタンから 1 回再結晶して白色固体を得た。融点、147 °C。



工程 2

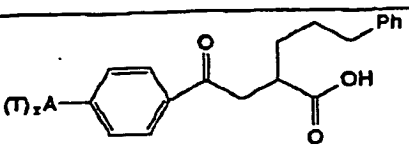
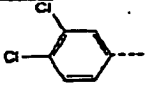
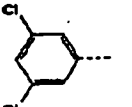
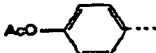
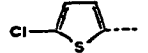
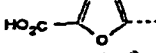
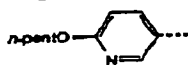
実施例 64 の調製法の工程 2 (A) の一般的手法に従い、無水 K_2CO_3 の存在下で工程 1 の 4-ブロモフェニル中間体 (1.00g, 2.66mmol) の処理により、白色固体として 4-トリメチルスタニルフェニル化合物 0.706 g (58%) を得た。TLC (30% 酢酸エチル-ヘキサン (1% 酢酸含有)) $R_f = 0.47$ 。

工程 3 - 実施例 65 の化合物の調製

アルゴン流入アダプター付きの還流コンデンサーを装備した一首 10 mL 丸底フラスコに 3 mL のトルエン、工程 2 からの生成物 (0.050g, 0.108mmol)、1-ブロモ-3, 4-ジクロロベンゼン (0.049g, 0.217mmol)、およびテトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム (0.013g, 0.0112mmol) を充填した。得られた混合物 24 時間加熱、還流し、次いで、濃縮して黒色オイルを得た。シリカゲル 15 g 上のカラクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル-ヘキサン (0.5% 酢酸含有) で溶出) により、実施例 65 の化合物 0.033 g (69%) を得、これを酢酸エチル-ヘキサンから 1 回再結晶して白色固体を得た。融点、137 °C。

実施例 65 についての前記方法を用いて、工程 3 において適当なプロミドを用い、以下の一連のビフェニル生成物 (表 V) を得た。

表 V

			
実施例	(T) _x A	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
65		R, S	137
66		R, S	123
67a		R, S	131
68		R, S	120
69		R, S	154
70	3-ビリジル	R, S	MS (FAB-LSIMS) 374 [M+H] ⁺
71		R, S	MS (FAB-LSIMS) 460 [M+H] ⁺
72	4-(n-ペンチルS)フェニル	R, S	113

・ 1-アセトキシ-4-ブロモベンゼンの調製：アルゴン流入アダプターを備えた一首25 mL丸底フラスコに5 mLのビリジン、4-ブロモフェノール (1.00 g, 5.78 mmol)、および無水酢酸 (2.80 g, 27.4 mmol) を充填した。得られた混合物を室温で12時間撹拌した。水 (20 mL) およびエーテル (50 mL) の混合物を添

加し、得られた有機相を水20 mLで2度洗浄した。

有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して無色オイルを得た。TLC (10% 酢酸エチル-ヘキサン) R_f = 0.54。

実施例73：

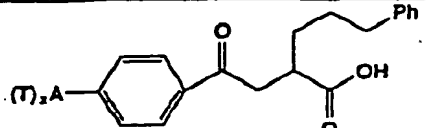
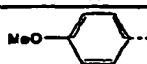
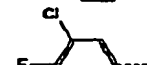


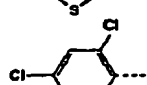
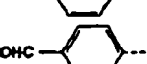
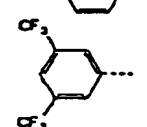

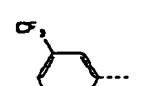
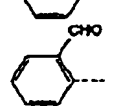
アルゴン流入アダプター付きの還流コンデンサーを装備した一首100 mL丸

底フラスコに30mLのトルエン、実施例65の調製法の工程1の生成物(1.00g, 2.66mmol)、4-メトキシベンゼンボロニック(boronic)酸(1.60g, 10.5mmol)、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム(1.60g, 11.6mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.300g, 0.260mmol)を充填した。得られた混合物を12時間加熱、還流した。室温まで冷却した後、30%の過酸化水素溶液5mLを添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。エーテル(300mL)および10% HCl溶液(300mL)の混合物を添加し、得られた有機相を300mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、実施例73の化合物0.879g(82%)を得、これを1-クロロブタンから1回再結晶して白色固体を得た。融点、169℃。

実施例73の化合物の調製のための前記方法を用いて、適当なボロニック酸(boronic acid)を用い、以下の一

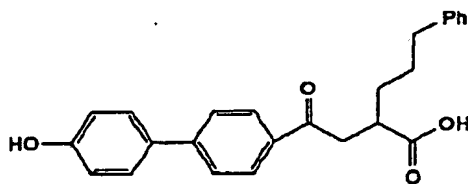
連のビフェニル生成物(表VI)を調製した。

表 V I

				
実施例	(T) _x A	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け	
73		R, S	169	
74		R, S	141	
75a		R, S	144	
76		R, S	145	
77		R, S	138	
78		R, S	174	
79		R, S	145	
80		R, S	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) d 7.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (br d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.36 (br d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.09-7.28 (m, 6H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 8.1, 16.5 Hz, 1H), 3.03-3.12 (m, 2H), 2.64 (brt, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), and 1.69-1.78 (m, 4H)	
81		R, S	118	
82		R, S	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) d 9.94 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.49-7.66 (m, 3H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.14-7.30 (m, 5H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 8.1, 16.5 Hz, 1H), 3.05-3.13 (m, 2H), 2.66 (brt, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), and 1.71-1.80 (m, 4H)	

・ 4-エトキシベンゼンボロニック酸の調製：アルゴン流入アダプター付きの還流コンデンサーを装備した

一 首 25 mL 丸底フラスコに、マグネシウム粉末 (0.255g, 10.5mmol, -50 メッシュ)、7 mL の THF、および 4-ブロモフェネトール (1.41g, 1.00mL, 7.00mmol) を充填した。得られた混合物を 3 時間加熱、還流した。セプタムラバーおよびアルゴン流入アダプターを装備した第 2 の一 首 25 mL 丸底フラスコに、ホウ酸トリイソプロピル (3.95g, 4.85mL, 21.00mmol) を充填し、 -78°C まで冷却しながら、前記調製のグリニャール試薬をカニューレを介して約 5 分間にわたって滴下した。冷却浴を取り除き、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。エーテル (50mL) および 10% HCl 溶液 (50mL) の混合液を添加し、得られた有機相を 100 mL 部の水で洗浄した。有機相を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して黄色固体を得、これをエーテル-ヘキサンから再結晶し、白色個体 0.783 g (67%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) d 8.14(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.98(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.11(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) および 1.45(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。



実施例 83

実施例 83 :

還流コンデンサーを備えた一 首 100 mL 丸底フラスコに 35 mL の酢酸、実施例 73 の化合物 (0.571g, 1.86mmol) および 20 mL の 48% 臭化水素酸を充

填した。得られた混合物を90℃で12時間加熱した。室温まで冷却した後、100mLの酢酸エチルを添加し、得られた混合物を100mLの水で2回洗浄し、100mLの飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して茶色固体を得た。シリカゲル50g上のカラロクロマトグラフィー（5%メタノール-塩化メチレン）により、実施例83の化合物0.530g（73%）を白色固体として得た。融点、189℃。

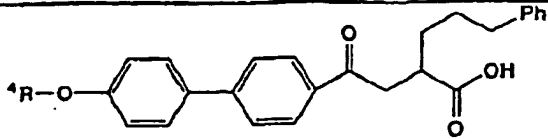
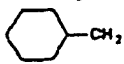

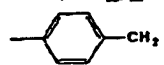


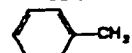

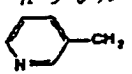
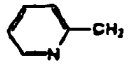
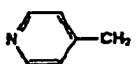
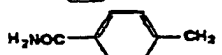
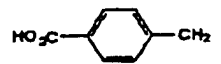
実施例84：

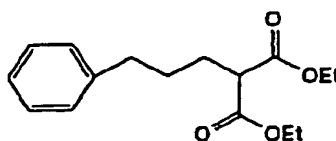
セプタムラバーおよびアルゴン・ニードル流入口を備えた一首10mL丸底フラスコに、1mLのDMFおよび実施例83の化合物（0.100g, 0.257mmol）を充填した。水素化ナトリウム（0.014g, 0.583mmol）を添加し、反応

混合物を室温で10分間攪拌した。1-ヨードプロパン（0.130g, 0.075mL, 0.756mmol）を添加し、得られた混合物を60℃で12時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を50mLの酢酸エチルで希釈し、20mLの水で2回洗浄し、20mLの飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、濃縮してオイルを得た。セプタムラバーおよびアルゴン・ニードル流入口を備えた第2の一首10mL丸底フラスコに、前記オイル、1mLのTHF、1mLのメタノールおよび2mLの1M水酸化ナトリウム溶液とを充填した。得られた混合物を室温で10分間攪拌し、20mLの酢酸エチルに溶解し、20mLの10% HCl溶液で2回洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、HPLC精製の後、実施例84の化合物0.014g（13%）を白色固体として得た。融点、126℃。

実施例84の化合物の調製についての前記方法を用いて、適当なアルキル化剤を用い、以下の一連のビフェニル生成物（表VII）を調製した。

表 VII

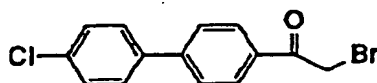
			
実施例	R ⁴	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
84	<i>n</i> -プロピル	R, S	126
85	<i>n</i> -ペンチル	R, S	110
86	<i>n</i> -ペンチル	(-)	[a] _D = -27.3(CHCl ₃)
87	<i>n</i> -ペンチル	(+)	
88	<i>n</i> -ヘキシル	R, S	110
89	<i>n</i> -ブチル	R, S	159
90	Ph(CH ₂) ₃	R, S	138
91	<i>i</i> -Pr	R, S	122
92	<i>n</i> -ヘプチル	R, S	114
93		R, S	141
94	<i>i</i> -Bu	R, S	119
95	アリル	R, S	143
96	イソアミル	R, S	110
97		R, S	127
98	2-ペンチル	R, S	120
99	PhCH ₂	R, S	144
100	PhCH ₂	(+)	[a] _D = +26.7 (CHCl ₃)
101	PhCH ₂	(-)	
102	Ph(CH ₂) ₂	R, S	152
103		R, S	136
104		R, S	166
105		R, S	153
106		R, S	128
107		R, S	150
108	<i>n</i> -デシル	R, S	108
109		R, S	178
110		R, S	166
111		R, S	187
112		R, S	208
113		R, S	236

実施例 114 :

工程 1

乾燥した 2 L の三ツ口丸底フラスコに、攪拌棒、等圧滴下漏斗、アルゴン流入口および温度計を装備した。該フラスコに、乾燥 THF (700mL) 中の水素化ナトリウム (95% の NaH 8.4g; ~ 0.33 mol) の懸濁液を充填し、氷水浴で冷却した。マロン酸ジエチル (48.54g, 0.30mol) を 25 分かけて滴下漏斗から滴下した。攪拌を 1.5 時間継続し、しかる後、滴下漏斗を介して、10 分間にわたって 1-ブロモ-3-フェニルプロパン (47mL, ~ 61 g, ~ 0.30 mol) を添加した。滴下漏斗のすすぎ液 (THF, 2×10 mL) を反応混合物に添加し、攪拌を 30 分間継続した。滴下漏斗および温度計を還流コンデンサーおよびストッパーと取り替え、反応物を 19 時間加熱、還流した。混合物を室温まで冷却し、次いで、氷水浴で冷却した。蒸留水 (400mL) を攪拌しながらゆっくりと添加した。層を分離し、水相をクロロホルム (100mL) で抽出した。

合した有機物を 10% HCl (250mL) で洗浄し、分離した水相をクロロホルム (100mL) で逆抽出した。合した有機物を飽和 NaHCO₃ (250mL) で洗浄し、分離した水相をクロロホルム (100mL) で逆抽出した。有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して黄色オイルを得、これを減圧下 (0.4 トール) にてビグレックス (Vigreux) カラムを介する蒸留によって精製した。124-138℃で沸騰する画分は清澄な所望の生成物 (57.21g, 0.206mol; 68% 収率) であった。TLC (ヘキサン-ジクロロメタン、1:1) : R_F = 0.32。



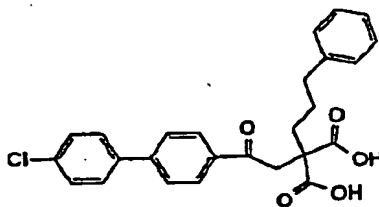
工程 2

2 L 三ツ口丸底フラスコに、メカニカル攪拌機、温度計およびアルゴン流入口

を装備した。該フラスコに、ジクロロメタン (500mL, 新たに開封したビン) 中の 4-クロロビフェニル (48.30g, 0.256mol) の溶液を充填した。臭化プロモアセチル (23mL, ~53.3g, ~0.26mol) をシリンジを介して添加し、溶液を氷水浴で内温が3℃となるまで冷却した。温度計を一時的に取り除き、 $AlCl_3$ を5分間にわたって少量ずつ添加した。内温は10℃まで上昇し、白色ガスが不透明のオリブ緑色の反応混合物から発生した。24時間攪拌した後、反応物を注意深く冷10% HCl (1L) に注ぐことによってクエン

チした。有機層は濁った黄緑色になった。クロロホルムを添加して固体の溶解を助力したが、有機層は透明にはならなかった。有機物をロータリーエバポレーターで濃縮し、さらに高真空中で乾燥した。粗生成物は淡緑色固体 (~82g) であり、これを熱酢酸エチルから再結晶させて1-(2-ブロモエタノン)-4-(4-クロロフェニル)-ベンゼンを茶色針状晶 (58.16g) として得た。母液を濃縮し、続いてヘキサンを添加して、結晶の第2収量 (11.06g) を得、これは第1収量と同一のNMRスペクトルを示した。標記生成物の合計収率は87%であった。TLC (ヘキサン-ジクロロメタン、2:1) : $R_f = 0.30$ 。

1-(2-ブロモエタノン)-4-(4-クロロフェニル)-ベンゼンの調製の一般的方法を用いて、1-(2-ブロモエタノン)-4-(4-ブロモフェニル)-ベンゼン、1-(2-ブロモエタノン)-4-(4-ニトロフェニル)-ベンゼンおよび1-(2-ブロモエタノン)-4-(4-シアノフェニル)-ベンゼンを調製した。



工程3

乾燥した1L三ツ口丸底フラスコに、マグネティックスターラー、温度計、アルゴン流入口および等圧滴下漏斗を装備した。該フラスコに、乾燥THF (400m

L) 中の水素化ナトリウム (95%のNaH 4.7g, $\sim 0.185\text{mol}$) の懸濁液を充填し、滴下漏斗に工程1からのマロネート生成物 (46.76g, 0.168mol) を充填した。反応容器を氷水浴で冷却しながら、該マロネートを18分をかけて滴下した。反応物を45分間攪拌した後、乾燥THF (200mL) 中の工程2からのプロモメチルケトン生成物 (52.00g, 0.168mol) の溶液を20分間にわたって滴下漏斗を介して添加した。深オレンジ色の反応混合物をアルゴン下で一晩攪拌しながら、室温までゆっくりと加温した。反応容器を氷水浴中で冷却しながら、蒸留水 (300mL) を注意深く添加した。層を分離し、水相をジクロロメタン (100mL) で抽出した。合した有機物を順次10% HClおよび飽和炭酸水素ナトリウム (200mL) で洗浄した。合した水性洗液をジクロロメタン (50mL) で逆抽出した。合した有機物を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して暗オレンジ色オイル (84.07g) を得た。この粗製物質を精製することなく次の工程で用いた。

該粗製オイルの一部 (24.09g, $\sim 47.5\text{mmol}$) をエタノール中に入れた (400mL; 試料は完全には溶解しなかった)。この混合物にNaOH溶液 (50wt% 水性NaOH 19.0g, $\sim 238\text{mmol}$) を添加し、反応物を室温でアルゴン下で一晩攪

拌した。20時間攪拌した後、反応物はTLCによると残存するジエステルを示さなかった。濃HCl ($\sim 20\text{mL}$) を添加することによって混合物をpH ~ 1 とし、次いで、濃縮乾固した。この物質をクロロホルム (200mL) および水 (100mL) の間に分配しようとしたが、全ての固体を溶解することができなかった。未溶解の固体を収集し、続いて高真空下で乾燥して、清澄な所望のもの (12.38g, 27.46mmol) を得た。TLCにより水相および有機相を調べると、所望物の量は無視できる程度のものであった。ケン化手法を残っている粗製ジエステル (59.47g, $\sim 117\text{mol}$) に対して反復して行い、さらなる二酸 (28.34g, 62.85mmol) を得た。二酸生成物を得るためのアルキル化-ケン化プロセスの全収率は54%であった。TLC (クロロホルム-メタノール、9:1 (トレースの酢酸含む)) : Rf = 0.45。

工程4-実施例114の化合物の調製

工程3からの二酸生成物 (28.34g, 62.85mmol) を1,4-ジオキサン (1.2L

) に溶解し、アルゴン下で一晩還流下に保持した。濃縮して黄色-白色固体として粗生成物 (27.60g) を得、これをトルエンから再結晶して、100℃で真空オープン中で一晩乾燥した後、実施例114の標記化合物が黄褐色固体 (21.81g, 53.60mmol) として得られた。工程3からの残っている二酸 (12.38g) に対して脱カルボキシル化を反復して行い、さらに再結晶

された生成物 (7.60g, 18.68mmol) を得た。脱カルボキシル化工程の全収率は80%であった。最終生成物は、100℃での十分な真空オープン乾燥後においても5mol%トルエンを含有していた。元素分析 ($C_2H_2O_3Cl \cdot 0.05C_7H_8$ として) C: 計算値、73.99; 実測値、73.75, H: 計算値、5.73; 実測値、5.74。

実施例115

工程1-デヒドロアビエチルアミンの精製

トルエン (170mL) 中のデヒドロアビエチルアミン (60%, 100g, 0.21mol) の溶液を室温にてトルエン (55mL) 中の氷酢酸 (24mL) の第2溶液で処理した。混合物を室温で一晩貯蔵した。濾過によって結晶塩を収集し、冷トルエンで洗浄し、沸騰したトルエン (152mL) から再結晶した。濾過によって結晶を収集し、n-ペンタンで洗浄し、風乾して酢酸デヒドロアビエチルアミン (47g, 78%) を白色結晶固体とした得た。

水 (175mL) 中の酢酸デヒドロアビエチルアミン (47g, 0.16mol) の溶液を、溶液が均一になるまで温和に加温した。室温まで冷却した後、NaOH (10%, w/v, 61mL) の水溶液を注意深く添加した。水性溶液をジエチルエーテルで抽出し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮してデヒドロアビエチルアミン (35g, 58%) が粘性オイルとして得られ、放置して固化させた。融点、44-45℃。

工程2-実施例115の化合物の調製

アセトン/エタノール/水混合液 (50:20:1; 1260mL) 中の実施例114の化合物 (45g, 0.11mol) およびデヒドロアビエチルアミン (32g, 0.11mol) との溶液を溶液が清澄となるまで注意深く加温した (1時間)。室温まで冷却し、42時間放置した後、固体を濾過によって取り出した。

最初の結晶化からの固体生成物を10%ジクロロメタン/酢酸エチル混合液(70 mL)で希釈し、10%リン酸(300mL)で処理した。室温で1時間攪拌した後、混合物を分液漏斗に添加し、飽和NaCl水溶液(200mL)で希釈した。水層を排出した後、有機層に残存する沈殿を濾過によって取り出し、乾燥して異性体比が48:52(実施例116:実施例115)であるラセミ体に近い固体9.2gを得た。残っている溶液を短パッドのシリカゲルを通して濾過し、濃縮して実施例115の化合物(13.3g, 60%理論値; 異性体比 0.8:99.2(実施例116:実施例115))を得た。融点、125-126°C; $[\alpha]_D^{25} +25.7^\circ$ (c 1.4, アセトン)。

実施例 1 1 6

実施例115の化合物の調製のための手法の工程2での最初の結晶化からの濾液を減圧下で濃縮した。実施例115で記載したのと同じ手法を用いて、得られた固体物質を処理した。類似の反応系列によりラセミ化合物

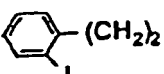
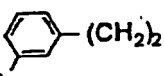
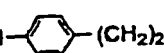
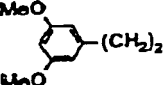
(8.0g, 異性体比57:43) および実施例116の化合物(13.5g, 60%理論値; 異性体比 99.1:0.9)を得た。融点、125-126°C, $[\alpha]_D^{25} -25.6^\circ$ (c 1.4, アセトン)。

。

実施例114、実施例115および実施例116の化合物の調製についての前記方法を用いて、工程1において適当なアルキル化剤および工程3において適当に置換されたビアリアル出発物質とを用い、以下の一連のビフェニル含有生成物(表VIII)を調製した。

表 VIII

実施例	R ^{6a}	(T) _x	異性体	融点 (℃) / 他の特徴付け
114	Ph(CH ₂) ₃	Cl	R, S	分析 . C:計算値, 73.99; 実測値, 73.75 . H: 計算値, 5.73; 実測値, 5.74
115	Ph(CH ₂) ₃	Cl		[α] _D +25.7° (c 1.4, アセトン)
116	Ph(CH ₂) ₃	Cl		[α] _D -25.6° (c 1.4, アセトン)
117	Et	Cl	R, S	151-152
118	n-プロピル	Cl	R, S	127-128
119	アリル	Cl	R, S	133-134
120	n-ブチル	Cl	R, S	152-153
121	プロパルギル	Cl	R, S	130-132
122	n-ヘプチル	Cl	R, S	118-120
123	n-デシル	Cl	R, S	108-110
124	Ph(CH ₂) ₂	NO ₂	R, S	分析 . C:計算値, 71.45; 実測値, 71.41. H: 計算値, 5.25; 実測値, 5.23. N:計算値, 3.47; 実測値, 3.46
125	Ph(CH ₂) ₂	CN	R, S	HRMS計算値 383.1521, 実測値 383.1531

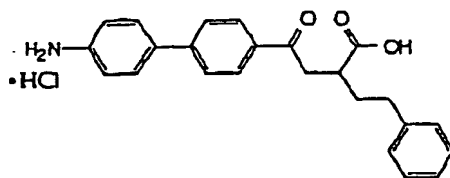
126a		Cl	R, S	189-190
127a		Cl	R, S	171-173
128a		Cl	R, S	163.5-165
129a		Cl	R, S	160-161
130b	Ph	Cl	R, S	1H NMR (MeOD) d 8.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J=6.6 Hz, 2H), 7.28 (m, 5H), 4.19 (dd, J=10.3, 4.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, J=14.0, 10.3 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=14.0, 4.1 Hz, 2H).
131	PhCH ₂	Cl	R, S	167-171
132	Ph(CH ₂) ₂	Cl	R, S	179
133	Me ₃ SiCH ₂	Cl	R, S	134-136
134	Ph(CH ₂) ₃	Br	R, S	174
135	Ph(CH ₂) ₃	H	R, S	HRMS計算値 372.1725; 実測値, 372.1735.
430	NHAc	Cl	R, S	141-142

- ・ 2 - (2 - ヨードフェニル) エチルブロミドの調製
 : 乾燥テトラヒドロフラン (110mL) 中の p - ヨードフェニル酢酸 (19.87g, 75.83mmol) の溶液をテトラヒドロフラン中のボランの溶液 (1M 溶液の151mL, 約151.0mmol) に41分をかけて滴下し、これを氷-水浴で冷却した。反応混合物を0ないし10℃で2時間15分攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却した後、これを、メタノール中の10(容量)%の酢酸を20分をかけて

注意深く添加（泡立ち）することによりクエンチした。攪拌を25分間継続し、しかる後、反応物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和塩化アンモニウム、続いての飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機物を乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮して黄色オイル（18.07g）を得、これを精製することなく次の工程で用いた。反応容器を水浴中に置いて発熱反応を調節しつつ、ニートの2-（2-ヨードフェニル）エタノール（17.75g, 71.55mmol）を三臭化リン（3.5mL, 36.85mmol）で6分間にわたって添加し、処理した攪拌を室温で15分間継続し、ついで、混合物を油浴中で100℃に加熱しながら、2時間継続した。反応物を室温まで冷却し、エーテルで希釈し、水で注意深くクエンチした（泡立ち／発熱）。層を分離し、有機物を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥した（ Na_2SO_4 ）。濃縮して黄色オイルを得、これをクーゲルローア（Kugelrohr）蒸留（140℃/700mtorr）によって精製して無色のオイル（19.50g, 62.71mmol；前記2工程につき83%収率）を得た。MS（EI）310, 312[M]⁺

参考化合物

2-（2-ヨードフェニル）エチルブロミドの調製の一般的方法を用いて、2-（3-ヨードフェニル）エチルブロミド、2-（4-ヨードフェニル）エチルブロミド、および2-（3, 5-ジメトキシフェニル）エチルブロミドを調製した。



実施例 1 3 6

実施例 1 3 6 :

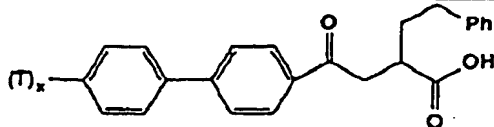
実施例 1 2 4 の化合物 (1.15g, 2.85mmol)、10% Pd/C (0.06g) および酢酸 (50mL) を含有する 125 mL のパール反応容器に 5.5 psi の水素ガスを充填し、水素吸収がなくなるまでパール装置にて振盪した。次いで、パール反応容器にアルゴンをパージし、反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、アセトンでリンスした。ヘキサンを用いて酢酸を共沸させ、ロータリーエバポレーターにより溶液を濃縮乾固した。固体を熱 10% HCl に溶解させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮乾固した。次いで、粗製塩酸塩をエタノールから再結晶して灰色がかった白色結晶を得、これを真空オーブン (80℃, 3日間) 中で乾燥すると、紫色となった (0.18g, 17%)。融点、222.0-224.0℃。

実施例 1 3 7 :

実施例 1 3 6 の化合物 (0.30g) を酢酸エチル (7mL) に懸濁し、水性 K₂CO₃ (7mL 中 1.93g)、続いてクロロギ酸ベンジル (benzyl chloroformate) (0.165 mL) で処理した。混合物を週末にの間攪拌した。反応物を 10% HCl と酢酸エチル/塩化メチレンと間に分配した。有機物を水および塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して黄色固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、塩化メチレンないし 98:2 の塩化メチレン-メタノール) により所望のものを白色固体として得た。融点、148-149℃。

適当な商業的に入手可能なアシル化剤を用い、実施例 1 3 7 の一般的方法を用いて、実施例 1 3 6 から表 IX 中の実施例の化合物を調製した。実施例 1 3 6 のエチルエステルのアシル化からの生成物の加水分解によって実施例 1 4 0-1 4 1 の化合物を調製した。

表 IX

			
実施例	(T) _x	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
136	NH ₂ ·HCl	R, S	222.0-224.0
137	PhCONH	R, S	148-149
138	<i>t</i> -BuCONH	R, S	167-168
139	CH ₃ CONH	R, S	209.5-211
140	<i>n</i> -BuCONH	R, S	168-169.5
141	<i>t</i> -BuCH ₂ CONH	R, S	180.5-182.5

実施例 142 :

実施例 126 の酸をジメトルスルホキシド (1.5mL) およびメタノール (1mL) に溶解した。トリエチルアミン (0.21mL, 1.51mmol)、続いて酢酸パラジウム (23.8mg, 0.057mmol) および 1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (23.0mg, 0.056mmol) とを添加した。一酸化炭素を 3 分間溶液に通気した。オレンジ色の溶液を一酸化炭素雰囲気下に置き、70-75℃の油浴中で加熱した。反応物を加熱の 20 時間 45 分後に仕上の処理を行った。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、10% HCl、続いて水で洗浄した。有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して黄色固体を得た。この物質を熱ヘキサン/酢酸エチルもしくは熱トルエン/ヘキサンから結晶化させて黄褐色固体として標記化合物 (109.6mg, 0.243mmol, 50%) を得た。融点、129-130℃。

実施例 143 :

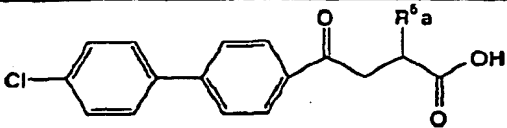
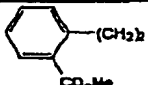
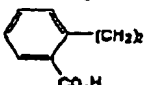
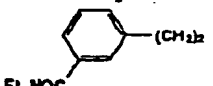
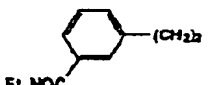
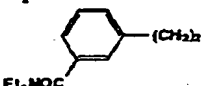
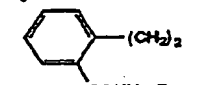
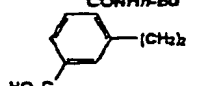
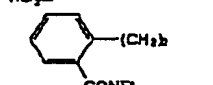
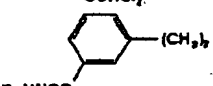
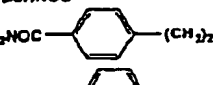
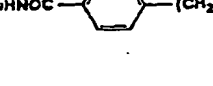
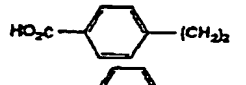
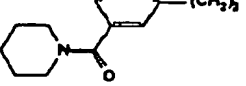
実施例 142 のハーフ酸エステルをエタノール (3mL)、テトラヒドロフラン (3mL) および水性 NaOH (1mL 中 0.20g) に溶解させた。4.5 時間攪拌した後でも、混合物は依然として出発物質を含有していた。50% の水性 NaOH (1mL) を添加し、一晩攪拌した。混合物を 10% HCl で酸性化し、酢酸エチル/クロロホルムで抽出した。抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して黒色固体を得、これは新鮮な酢酸エチルに完全には溶解しなかった。懸濁液をセライトを通して濾過し、濃縮して黄色固体 (354mg) を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、100:1 クロロホルム-メタノール (1% 酢酸含有

) ないし20:1 クロロホルム-メタノール (1%酢酸含有)) により所望の生成物を灰色がかった白色固体 (218.6mg) として得た。融点、178-186℃ (黒色化)。

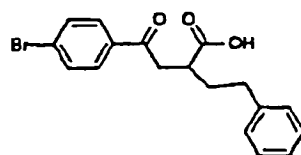
メタノールの代わりに水または適当なアミンを用いる実施例142のパラジウム-媒介カルボニル化法によって表X中の実施例の化合物を調製した。実施例153は、実施例143の手法に従い、実施例142のカルボニル化法にて水を用い、次いで加水分解することにより、実施例144のエチルエステルから調製した。実施例145および146は、実施例144からのラセミ化合物の分離した立体異性体である。分離はChirapak AS カラム

(65:35 ヘキサン-無水エタノール (1%酢酸含む)) で行い、個々の異性体の立体化学は他の定められた異性体対の相対的活性の類似性によって割り当てた。

表 X

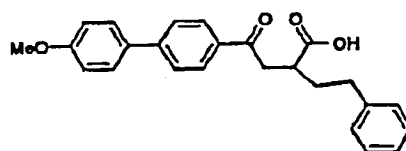
			
実施例	R ^{6a}	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
142		R, S	129-130
143		R, S	178-186
144		R, S	84-86
145		R	123.5-124.5
146		S	124-124.5
147		R, S	164-165
148		R, S	239-240
149		R, S	85.5-88.5
150		R, S	67-69.5
151		R, S	123-124
152		R, S	195.5-196.5
153		R, S	246-248
438		R, S	209-210

実施例 154 :



工程 1

出発物質としてのフェネチルマロン酸ジエチルを用い、実施例 65、工程 1 において生成物を与える一般的方法を利用して、所望の生成物を白色固体として得、これをエーテルから再結晶させた。融点、148.5-149.5℃。

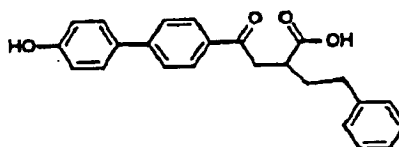


実施例 154

工程 2 - 実施例 154 の化合物の調製

工程 1 からの生成物を実施例 73 の一般的手法に従って反応させて実施例 154 の化合物を黄色結晶として得

た。融点、177.5℃-178℃。



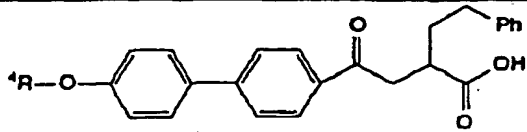
実施例 155

実施例 155

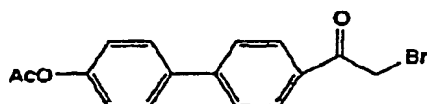
実施例 154 のメチルエステルを実施例 83 の一般的手法に従って切断して実施例 155 の化合物を白色固体として得た。融点、165.5℃。

実施例 84 の一般的手法に従って、実施例 155 の化合物を適当なアルキル化剤と反応させて、実施例 156 - 159 の化合物 (表 XI) を得た。実施例 84 の一般的手法に従って、実施例 155 のエチルエステルと適当なアルキル化剤とを反応させて実施例 160 および 161 の化合物を得た。

表 X I

			
実施例	R ⁴	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
156	Et	R, S	160.5-161
157	<i>n</i> -propyl	R, S	147.5-148.5
158	<i>n</i> -pentyl	R, S	140.5-141
159	<i>n</i> -hexyl	R, S	135.5-137.5
160	<i>n</i> -butyl	R, S	149.5-151.5
161	PhCH ₂	R, S	156-157

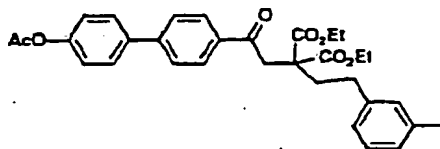
実施例 162 :



工程 1

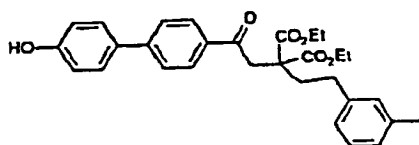
アルゴン流入口アダプターを備えた一首1000 mL丸底フラスコに、500 mLのCH₂Cl₂、酢酸4-フェニルフェノール (50.0g, 235mmol)、臭化プロモアセチル (73.2g, 31.6mL, 363mmol) とを充填し、0℃まで冷却しながら、三塩化アルミニウム (94.2g, 707mmol) を約5分間にわたって少量ずつ添加した。得られた混合物を0℃で30分間、室温で12時間攪拌した。反応混合物を冷10% HCl 溶液 (500mL) に添加し、酢酸エチル200mLで3回抽出した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、

濾過し、濃縮して黒色固体を得た。酢酸エチル-ヘキサンからの再結晶により所望の化合物44.3g (56%) が茶色固体として得られた。TLC (10%酢酸エチル-ヘキサン) R_f = 0.14。



工程 2

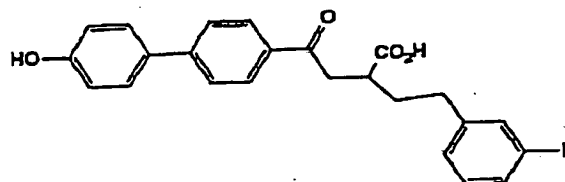
1-ブロモ-3-フェニルプロパンの代わりに臭化2-(3-ヨードフェニル)エチルを使用する以外は実施例114に含まれる手法に類似した方法によって、前記工程1からの生成物から所望の化合物を合成した。TLC (ヘキサン-酢酸エチル, 3:1) $R_f = 0.49$ 。



工程 3

工程2からの生成物 (18.4g) のテトラヒドロフラン (400mL) およびエタノール (50mL) と溶液を K_2CO_3 で処理し、室温にてアルゴン下で一晩撹拌した。有意量の出発物質が残存したので、反応物の容量を半分減らし、さらに K_2CO_3 (12g) を添加した。反応は3時間後に完了した。反応物を濃縮し、10% HCl で酸性化した。生

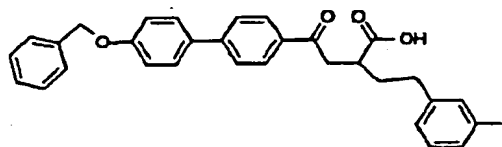
成物を酢酸エチルで抽出し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して茶色オイル状残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 3:1) による精製によって黄色オイルとして生成物 (14.6g, 86%) を得た。TLC (ヘキサン-酢酸エチル, 3:1) $R_f = 0.20$ 。



実施例 162

工程 4 - 実施例 162 の化合物の調製

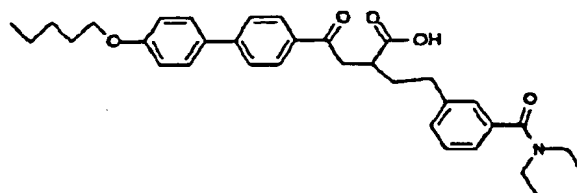
実施例84の一般的手法に従い、工程3からの生成物をヨウ化ベンチルと反応させて実施例162の化合物を得た。融点、156-157℃。



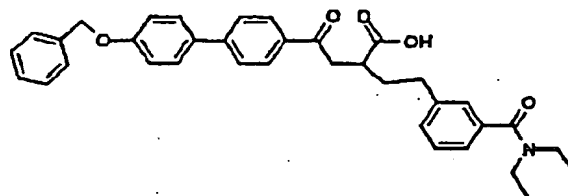
実施例 1 6 3

実施例 1 6 3 :

実施例 8 4 の一般的手法に従い、実施例 1 6 2、工程 3 の化合物を臭化ベンジルと反応させて実施例 1 6 3 の化合物を得た。融点、173-174℃。

実施例 1 6 4 :

実施例 1 6 4 の化合物は、求核試薬としてジエチルアミンを用い、実施例 1 4 2 のパラジウム-媒介カルボニル化法によって、実施例 1 6 2 の化合物から調製した。元素分析 ($C_{34}H_{41}NO_3 \cdot 0.75H_2O$ として) C: 計算値, 73.29; 実測値, 73.35、H: 計算値, 7.69; 実測値, 7.43、N: 計算値, 2.51; 実測値, 2.33。

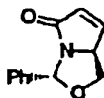


実施例 1 6 5

実施例 1 6 5 :

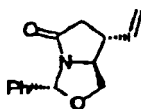
実施例 1 6 5 の化合物は、求核試薬としてジエチルアミンを用い、実施例 1 4 2 のパラジウム-媒介カルボニル化法によって、実施例 1 6 3 の化合物から調製した。融点、92-95℃。

実施例 1 6 6 :



工程 1

文献の先行例 (J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 1525-1527参照) に類似した 2 工程の手法にて商業的に入手可能な L-ピログルタミノールから上記 a, b-不飽和ラクタムを調製した。TLC (ヘキサン-酢酸エチル, 3:2) : $R_f = 0.29$

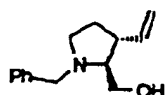


工程 2

乾燥した 500mL 三ツ口丸底フラスコにマグネティックスターラー、三方ストップコック、低温温度計およびテフロンストッパーとを装備した。該フラスコにアルゴンをフラッシュし、テトラビトニルスズ (5.9mL, 32.3mmol) および 50mL の新たに蒸留したエーテルを充填した。冷却した (0℃) 溶液をメチルリチウム (1.43M のジエチルエーテル中の溶液、86.9mL; 124.3mmol) で 20 分間にわたって処理した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、-78℃ まで冷却し、CuCN (4.45g, 49.7mmol) で一度に処理した。反応物を 1 時間 35 分間にわたって -30℃ まで加温し、さらに 40 分間、-30℃ で攪拌した。ストッパーを、エーテ

ル (150mL) 中の工程 1 からのエノン (5.0g, 24.85mmol) を充填した乾燥滴下漏斗で置き換えた。-30℃ の内温を維持しながら、該エノンを 30 分間にわたって反応混合物に添加した。反応は TLC で判断すると 40 分後に完了した。飽和塩化アンモニウム (350mL) を添加し、攪拌した混合物を ~10℃ まで加温した。形成された灰色固体を、フリット処理した中漏斗上のセライトを通す濾過によって除去した。フィルターケーキを新鮮なエーテルで洗浄した。濾液層を分離し、水性相を新鮮なエーテル (2×100mL) で抽出した。合した抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濃縮して黄色オイルを得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘ

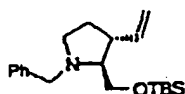
キサン-酢酸エチル, 3:1) によって精製して、黄色オイルとして生成物を得た (4.6g, 81%)。TLC (ヘキサン-酢酸エチル, 3:1) : Rf = 0.34。



工程 3

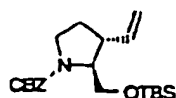
乾燥テトラヒドロフラン (100mL) 中の工程 2 の生成物 (8.20g, 35.8mmol) の溶液を、還流下、乾燥テトラヒドロフラン (100mL) 中の水素化リチウムアルミニウム (2.04g, 53.6mmol) の溶液に添加した。還流を 1 時間 15 分継続した。反応混合物を冷却し、濃厚な沈殿が形成されるまで、飽和 Na_2SO_4 の溶液を滴下処理した。酢酸エチル (100mL) を添加し、混合物を軽く攪拌し、しかる後、

セライトを通して濾過した；濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。合した濾液を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。暗黄色オイル (6.67g, 86%) をさらに精製することなく次の工程で使用した。TLC (ヘキサン-酢酸エチル, 3:1) : Rf 0.21。



工程 4

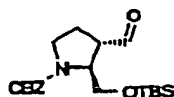
乾燥した 250mL 丸底アラスコに、乾燥ジクロロメタン (60mL)、塩化tert-ブチルジメチメルシリル (4.9g, 32.03mmol) およびイミダゾール (4.53g, 66.73mmol) とを充填した。この混合物を 10 分間攪拌し、しかる後、それを乾燥ジクロロメタン (50mL) 中の工程 3 からの生成物 (5.8g, 26.69mmol) の溶液で処理した。反応物をアルゴン下で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 9:1) によって精製して、所望物を黄色オイルとして得た (9.19g, 100%)。TLC (ヘキサン-酢酸エチル, 9:1)。



工程 5

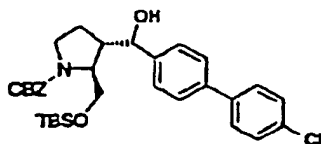
クロロギ酸ベンジル (13.34mL, 93.42mmol) および工

程 4 からの生成物 (8.85g, 26.69mmol) とのテトラヒドロフラン溶液 (190mL) を還流下に数時間維持した。混合物を室温まで冷却し、ジエテルエーテル (250mL) で希釈し、順次 10% HCl (2×150mL) および飽和 NaHCO₃ (150mL) で洗浄した。水層をエーテルで逆抽出し、合成した有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出, 99:1 ないし 99:5 ヘキサン-酢酸エチル) による精製により、清澄な所望物 (7.62g, 76%) を得た。TLC (ヘキサン-酢酸エチル, 9:1) : R_f 0.40。



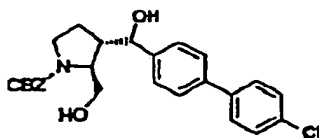
工程 6

5% メタノール-CH₂Cl₂ (20mL) 中の工程 5 からの生成物 (1.225g, 3.26mmol) の溶液を -78℃ まで冷却し、アルゴンでパージした。青色が消えなくなるまでオゾン混合物に通した。混合物をアルゴンでパージし、ジメチルスルフィド (1.2mL, 16.3mmol) で処理した。混合物を室温まで加温しつつ 2 時間にわたって攪拌し、濃縮乾固し、一晩高減圧下においた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出, 9:1 ないし 7:3 ヘキサン-酢酸エチル) によって精製して、所望物を無色オイル (890mg, 73%) として得た。TLC (ヘキサン-酢酸エチル, 9:1) : R_f 0.11。



工程 7

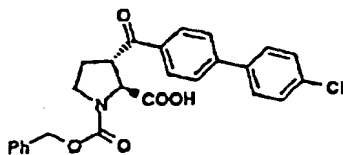
乾燥した250mLの丸底アラスコに、乾燥テトラヒドロフラン (50mL) 中の4-ブロモ-4'-クロロビフェニル (4.17g, 15.58mmol) をアルゴン下で充填した。溶液を -78°C まで冷却し、*n*-ブチルリチウム (2.64Mのヘキサン中の溶液5.65 mL, 14.92mmol) で滴下処理した。混合物を -78°C で1時間45分撹拌した。乾燥テトラヒドロフラン (20mL) 中の工程6の生成物 (4.9g, 12.98mmol) の溶液をカニューレを通して添加した。反応物を2時間10分にわたって撹拌しながら -20°C まで加温し、 -20°C でさらに50分間撹拌を継続した。反応を飽和塩化アンモニウム (150mL) でクエンチし、分液漏斗に移した。混合物をジクロロメタン (3×80mL) で抽出し、合した抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濃縮して黄色オイルを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出, 9:1ないし3:2ヘキサン-酢酸エチル) によりジスフテレオマーの混合物として所望物を得た (5.21g, 71%)。TLC (ヘキサン-酢酸エチル, 3:1)。



工程 8

乾燥テトラヒドロフラン (60mL) および酢酸 (0.85mL) 中の工程7からの生成物 (3.25g, 5.74mmol) の溶液をブチルテトラブチルアンモニウム (1.0Mのテトラヒドロフラン中の溶液14.35mL) で処理し、一晩撹拌した。混合物をジクロロメタン (120mL) で希釈し、水 (75mL) で洗浄した。有機物を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して黄色オイルを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出, 3:2ヘキサン-酢酸エチルないし100%酢酸エチル) により、清澄

なジオール (2.00g, 77%) を得た。TLC (ヘキサン-酢酸エチル、1:3)。

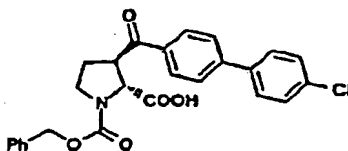


実施例 166

工程9-実施例166の化合物の調製

アセトン (40mL) 中の工程8からのジオール (1.50g, 3.32mmol) の溶液を、-40℃まで冷却し、CrO₃/AcOH (0.083g CrO₃/mLのAcOH溶液24mL) を40分間にわたって滴下し、処理した。暗茶色混合物を4時間攪拌し、

しかる後、それを水 (300mL) で希釈し、クロロホルム (3×100mL) で抽出した。合した有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して緑色残基を得、これをヘキサンから濃縮して残存する酢酸を除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、95:5) によりケト酸を灰色固体 (1.1g, 73%) として得た。元素分析 (C₂₆H₂₂ClNO₃として) C:計算値, 67.32; 実測値, 67.10、H:計算値, 4.78; 実測値, 4.79、N:計算値, 3.02; 実測値, 3.11。

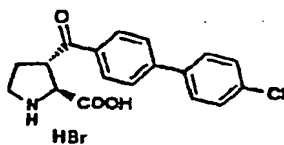


実施例 167

実施例 167:

本物質は商業的に入手可能なD-ピログルタミノールから実施例166についてのものと同様の手法によって調製した。実施例167は実施例166とスペクトルの同一であった。

実施例 168:



工程 1

実施例 166 の化合物 (1.2g, 2.59mmol) を、氷酢酸 (30mL) と氷酢酸 (3.5mL) 中の 30% HBr とに溶解した。溶液を一晩攪拌した。反応混合物をエーテル (250mL) で希釈し、得られた懸濁液を 30 分間攪拌して、固体の大きな塊を壊した。混合物を濾過し、収集した固体を新鮮なエーテルに懸濁し、1 時間攪拌した。固体を濾過によって収集し、真空下で一晩乾燥した。粗生成物 (790mg, 75%) をさらに精製することなく次の工程で使用した。TLC (酢酸エチル-ギ酸-水、8:1:1) : Rf 0.63。

工程 2 - 実施例 168 の化合物の調製

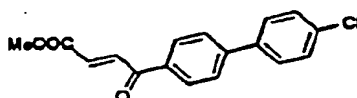
工程 1 の生成物 (100.0mg, 0.25mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (3.2mL) に溶解した。トリエチルアミン (73mL) を添加し、得られた懸濁液を 0℃ で氷浴にて冷却した。ベンジルイソシアネート (34mL) を添加し、氷浴を取り除き、混合物を 3 時間にわたって攪拌しつつ室温まで加温した。混合物をテトラヒドロフランで希釈し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (2% 酢酸を含むクロロホルム) により無色固体として所望物 (43.8mg, 38%) を得た。融点、132.0-134.0℃。

実施例 168 の一般的方法において適当なアシル化剤を用い、表 X II における実施例の化合物を得た。

表 X II

実施例	R ⁴	融点 (°C) / 他の特徴付け
168	PhCH ₂ OCO	132.0 - 134.0
169	PhCH ₂ CH ₂ CO	75 - 78
170	PhCH ₂ CO	77 - 79
171	<i>t</i> -BuCH ₂ CO	182 - 185
172	<i>i</i> -BuOCO	160 - 163
173	PhNHCO	231 - 232

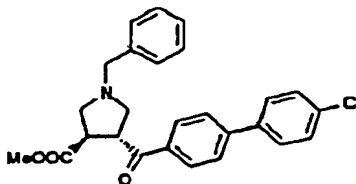
実施例 174 :



工程 1

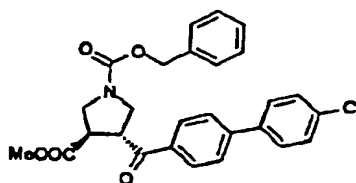
実施例 29 の化合物 (10g, 34.9mmol) をアルゴン下で乾燥テトラヒドロフラン (100mL) に懸濁し、0℃まで冷却した。まず、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (5.2mL, 34.9mmol) をシリンジにより添加し、続いてヨウ化メチル (6.5mL, 104.6mmol) を添加した。反応混合物を一晩攪拌しつつ室温まで加温した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをエーテルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ、10%

HCl (2×125mL) で洗浄した。有機物を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して黄色固体 (9.08g, 87%) を得た。TLC (クロロホルム-メタノール、97.5:2.5) : R_f 0.90。



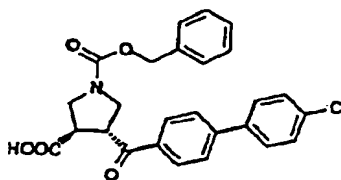
工程 2

N-ベンジル-N-(シアノメチル)-N-[(トリメチルシリル)メチル]アミン (4.06g, 17.5mmol) および工程 1 からの生成物 (5.0g, 16.6mmol) をアルゴン下でアセトニトリル (40mL) に懸濁させ、充分な量のジクロロメタンを添加して全ての固体を溶解させた。該フラスコをアルミニウムホイルに包み、AgF (2.32g, 18.3mmol) を添加した。混合物を暗所で一晩攪拌した。黒色混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して茶色のオイル状残渣とした。フラッシュクロマトグラフィー (グラジエント溶出、ヘキサン-酢酸エチル、9:1ないし75:25) により黄色オイルとして所望物 (3.87g, 64%) を得た。TLC (クロロホルム-メタノール、97.5:2.5) : R_f 0.48。



工程 3

クロロギ酸ベンジル (1.77g, 10.4mmol) を工程 2 からの生成物 (1.5g, 3.46mmol) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液に添加した。溶液を一晩加熱、還流した。メタノールを添加し (3mL) 、混合物を 10 分間攪拌し、次いで、黄色オイルに濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、3:1) により淡黄色発泡体 (1.07g, 65%) を得た。TLC (ヘキサン-酢酸エチル、3:1) : R_f 0.27。



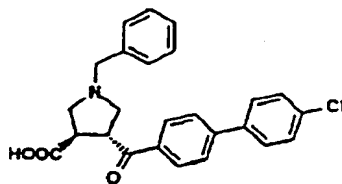
実施例 174

工程 4 - 実施例 174 の化合物の調製

1 : 1 テトラヒドロフラン-エタノール (10mL) 中の工程 3 からのメチルエス

テル (201mg, 0.42mmol) の溶液を 1 N NaOH (2.1mL) で処理し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を濃縮乾固し、残渣を 10% HCl および酢酸エチルの間に分配した。有機物を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して半結晶性の残渣を得た。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、

1:1 (1% 酢酸含有)) により所望物を灰色がかかった白色固体 (62.2mg) として得た。融点、157-158℃。



実施例 175

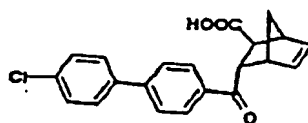
実施例 175 :

実施例 174 の工程 2 からの物質 (202mg, 0.47mmol) を実施例 174 の工程 4 の一般的方法に従って加水分解し、標記化合物を無色固体として得た。元素分析 (C₂₃H₂₂NOCl₂ として) C: 計算値, 71.51; 実測値, 71.42. H: 計算値, 5.28; 実測値, 5.30. N: 計算値, 3.34; 実測値, 3.33。

実施例 176 および実施例 177 :

工程 1 - 実施例 176 および 177 の混合物

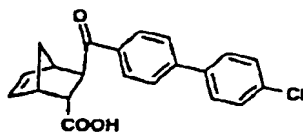
ジシクロペンタジエンを Vigreux カラムを通した蒸留 (190℃における油浴) によってクラッキングして、40℃でシクロペンタジエンを収集した。シクロペンタジエンを、ジクロロメタン (15mL) およびテトラヒドロフラン (15mL) の混合液中に実施例 29 のジエノフィル (3.30g) を懸濁した液に添加した。混合物をアルゴン下にて室温で 2.5 時間攪拌し、次いで、濃縮して白色固体とした。TLC (クロロホルム-メタノール、100:1 (酢酸含有)) : R_f 0.47。



実施例 177

工程 2 - 実施例 177 の化合物の調製

工程 1 の生成混合物 (2.29g, 6.49mmol) をテトラヒドロフラン (50mL) に溶解させ、水性 NaHCO_3 (50mL) で処理した。水-テトラヒドロフラン (2:1, 50mL) 中のヨウ素 (3.11g, 12.25mmol) および KI (2.17g, 13.07mmol) との混合物を 3 分間にわたって迅速に添加し、茶色混合物をアルゴン下で一晩攪拌した。反応物を飽和水性 NaHCO_3 でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合した有機物を乾燥し、濃縮して黄色発泡体を得た。フラッシュカラム (グラジエント溶出、酢酸エチル-ヘキサン、6:1 (0.5% AcOH 含有) ないし 3:1 (0.5% AcOH 含有)) により、エキソ形酸の半純粋試料 (0.49g) およびヨードラクトン (0.88g) を得た。該エキソ形酸を再クロマトグラフィー (グラジエント溶出、100:1 クロロホルム-エタノールないし 100:1 クロロホルム-エタノール (0.5% 酢酸含有) ないし 100:1:1 クロロホルム-エタノール-メタノール (0.5% 酢酸)) に付して、純粋な実施例 177 の化合物 (426.4mg) を得た。元素分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$ として) C: 計算値, 71.49; 実測値, 71.20. H: 計算値, 4.86; 実測値 4.72。



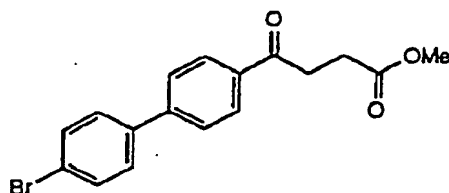
実施例 176

工程 3 - 実施例 176 の化合物の調製

工程 2 からのヨードラクトン (0.93g, 1.94mmol) をテトラヒドロフラン (20mL) および氷酢酸 (15mL) に溶解した。溶液を亜鉛ダスト (1.27g, 19.43mmol) で一度に処理し、アルゴン下で 2.5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトプラグを通して濾過した。濾液を 10% HCl で洗浄し、有機物を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して黄色固体を得た。エーテルおよび酢酸エチルの混

合液での粉末化 (trituration) により黄褐色粉末 (425mg, 62%) を得た。元素分析 ($C_{21}H_{17}ClO_3 \cdot 0.25H_2O$ として) C: 計算値, 70.59; 実測値, 70.68. H: 計算値, 4.94; 実測値, 4.94。

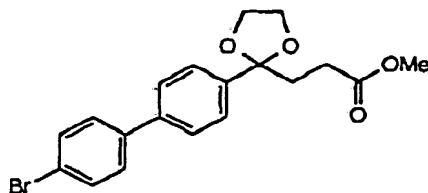
実施例 178



工程 1

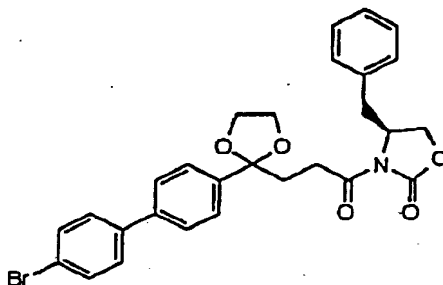
4-ブロモビフェニル (11.6g, 50mmol) を 1, 2-ジ

クロロエタン (25mL) に溶解し、1, 2-ジクロロエタン (70mL) 中の無水コハク酸 (5.0g, 50mmol) の懸濁液に添加し、混合物を 0℃まで冷却した。固体塩化アルミニウム (14.0g, 105mmol) を 6 回に分けて添加し、暗色緑色溶液を得た。10 分後、反応物を室温まで加温し、さらにアルゴン下で 72 時間攪拌した。反応混合物を 200mL の破碎した氷/水を含むビーカーに注いだ。ヘキサン (200mL) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。淡オレンジ色の固体を濾過して粗製の酸 16.8g (100%) を得た。次いで、該酸の一部 (7.0g) をメタノール (25mL) / トルエン (25mL) に懸濁し、濃硫酸 (2.5mL) を滴下した。次いで、混合物を室温で 14 時間攪拌し、75℃に 3 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、飽和水性炭酸水素ナトリウム/氷の混合物にゆっくりと注いだ。エステルを塩化メチレンで抽出し、 $MgSO_4$ 上で乾燥した。濾過および真空中での溶媒の除去により淡黄色粉末 6.44g (88%) を得た。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) d 2.81(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.36(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 7.49(m, 2H), 7.59(m, 4H), 8.07(dd, $J=1.8, 6.6$ Hz, 2H)。



工程 2

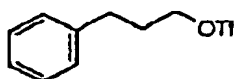
CH_2Cl_2 (1mL) 中の 1, 2-ビス (トリメチルシロキシ) エタン (4.8mL, 20mmol) の溶液を、 -70°C まで冷却した。触媒のトリメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート ($10\mu\text{l}$, 0.05mmol)、次いで CH_2Cl_2 (4mL) に溶解させた工程 1 からのメチルエステル生成物 (1.70g, 5mmol) を添加して、濃厚なスラリーを得た。氷浴を室温まで加温し (3 時間をかけて)、反応物をさらに 24 時間攪拌し、しかる後水を添加した。生成物を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、溶媒を真空中で除去し、残渣を MPLC (15% 酢酸エチル/85% ヘキサン) によって精製して、無色粉末としてエステル 1.71g (85%) を得た。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.28(m, 2H), 2.46(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.81(m, 2H), 4.04(m, 2H), 7.45(dd, $J=2.2, 6.6\text{Hz}$, 2H), 7.51(m, 4H), 7.57(dd, $J=2.2, 6.6\text{Hz}$, 2H)。



工程 3

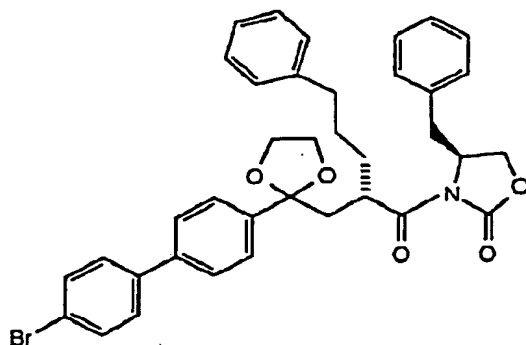
工程 2 からのケタール (4.61g, 12mmol) を THF (45mL) および水 (15mL) に室温で溶解した。NaOH (480mg, 12mmol) を添加し、反応物を室温で 19 時間攪拌した。エステルは TLC によると依然存在しており、そこでさらに NaOH (210mg) を添加した。さらに 2 時間後、反応物を 4M HCl で 0°C にて pH 3 に酸性化し、生成物を酢酸エチルで抽出した。真空中で溶媒を除去して無色固体 4.63g が得られ、これを次の工程の粗原料として採取した。さらに該酸 (2.50g, 6.6mmol) を CH_2Cl_2 (37mL) に溶解した。(S) - (-) - 4-ベンジル - 2-オキサゾリジノン (1.44g, 11.1mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.56g, 8.1mmol)、およびジメチル

アミノピリジン (181mg, 1.5mmol) を各々室温で添加した。DMA P 添加の数分後、全ての固体は溶液となった。反応物を室温で3日間攪拌し、次いで、飽和水性NH₄Clに注いだ。生成物をCH₂Cl₂で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。真空中で溶媒を除去した後、残渣をMPLC (2% CH₃OH/98% CH₂Cl₂) によって精製して前記に示したベンゾイルオキサゾリジノンを無色固体として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.38(m, 2H), 2.72(dd, J=9.6, 13.2Hz, 1H), 3.13(m, 2H), 3.29(dd, J=3.3, 13.6Hz, 1H), 3.82(m, 2H), 4.08(m, 2H), 4.17(m, 2H), 4.52(m, 1H), 7.19–7.33(化合物 m, 5H), 7.45(m, 2H), 7.56(m, 6H)。



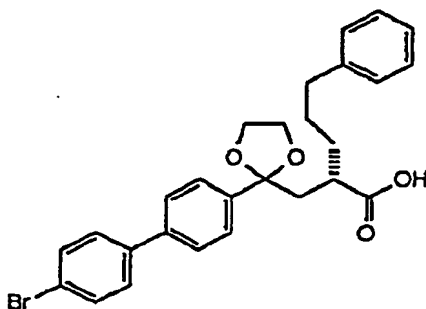
工程 4

CH₂Cl₂ (33mL) 中のピリジン (0.90mL, 11mmol) の溶液を-70℃まで冷却した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (triflic anhydride) (1.68mL, 10mmol) を6分間にわたって添加し、黄色がかった泥状溶液が得られた。5分後、3-フェニル-1-プロパノール (1.40mL, 10mmol) を4分間にわたって添加した。反応物を-70℃で30分間攪拌し、次いで、75分で-20℃まで加温した。冷溶液をシリカゲルを含有するフリット処理漏斗に注いだ。該シリカをCH₂Cl₂で洗浄し、溶媒を真空中で除去して前記トリフラートが淡オレンジ色液体として得られ、これを次の反応で使用するまで(約1時間)真空中に維持した。



工程 5

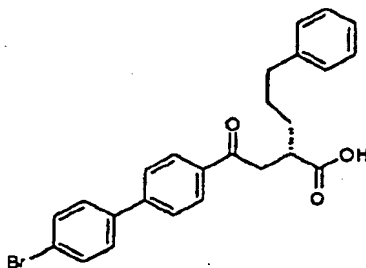
工程 3 からのベンジルオキサゾリジノン (1.0g, 1.9mmol) を THF (5mL) に溶解し、 -70°C まで冷却した。ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1M, 2.0mL, 2mmol) を 5 分間にわたって該オキサゾリジノンに添加し、反応物をさらに 30 分間撹拌した。THF (5mL) およびジイソプロピルエチルアミン (1.8mL, 10mmol) 中の工程 4 からのフェニルプロピルトリフラート (2.7g, 10mmol) の溶液を該ナトリウムアニオンに添加し、反応物を -70°C で 2 時間撹拌した。反応物を -70°C で飽和水性 NH_4Cl (100mL) でクエンチし、次いで、該フラスコを室温まで加温した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和水性 NH_4Cl で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、溶媒を真空中で除去し、残渣を MPLC (20% 酢酸エチル/80% ヘキサンないし 30% 酢酸エチル/70% ヘキサン) によって精製し、回収された出発オキサゾリジノン 66mg、(R) - ジアステレオマー生成物 34mg および前記に示す (S) - ジアステレオマー生成物 630mg を得た。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 28.6, 33.6, 35.8, 38.3, 42.3, 55.6, 64.3, 64.8, 65.9, 109.6, 119.7, 121.8, 125.8, 126.5, 126.7, 127.3, 128.3, 128.5, 128.7, 129.0, 129.5, 132.0, 135.4, 139.7, 141.6, 142.1, 153.2, 177.1。



工程 6

工程 5 の生成物 (350mg, 0.53mmol) を THF (3.75mL) および水 (1.25mL) に溶解し、 0°C まで冷却した。過酸化水素 (30%, 485mL, 4.2mmol)、次いで水酸化リチウム一水和物 (90mg, 2.1mmol) を添加した。30 分後、氷浴を取り除き

、反応物を室温で6時間攪拌した。水性硫酸水素ナトリウム(10%)を添加し、混合物を一晩攪拌した。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、残渣をMPLC(20%酢酸エチル/80%ヘキサン)によって精製して前記で示した純粋な酸31mgおよび出発物質のベンジルオキサゾリジノンおよび生成物の混合物103mgを得た。混合画分を30%酢酸エチル/70%ヘキサンに溶解し;形成された結晶はHPLCによると70%がオキサゾリジノンであり、他方、母液は純粋な酸生成物であった。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 28.9, 32.7, 35.6, 40.3, 42.8, 64.7, 64.8, 109.4, 125.8, 126.2, 126.8, 128.3, 128.3, 128.4, 128.4, 128.8, 132.0, 139.8, 142.0, 142.1, 181.4。



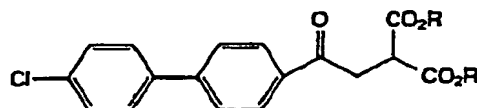
実施例 178

工程—実施例178の化合物の調製

工程6からの前記ケタール(38mg, 0.08mmol)を CH_2Cl_2 (475mmol)に溶解し、0℃まで冷却した。濃 HClO_4 (9.4mL)を滴下し、反応物を0℃で3.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムを添加し、生成物を塩化メチレンで抽出した。合した有機分を硫酸ナトリウム上で乾燥した。真空中で溶媒を除去して、分析HPLC分析によると純粋である物質(29mg, 84%)を得た。

$[\alpha]_D -22.1^\circ$ (c 1.2, CHCl_3)

実施例179:



$\text{R} = \text{Me}$ または Et

工程1 : R = Me

マロン酸ジエテル (2.46mL, 16.2mmol) を THF (24

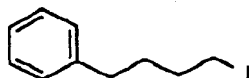
mL) 中の水素化ナトリウム (0.43g, 17.8mmol) の懸濁液に 0℃で滴下した。溶液を 20 分間攪拌し、次いで、THF (24mL) 中の 4 (4'-クロロフェニル) -a-ブromoアセトフェノン (5.0g, 16.2mmol) を 20 分間にわたって添加した。反応物を室温まで加温し、さらに 12 時間攪拌し、EtOAc (250mL) および水 (250mL) に注入した。相を分離し、水相を EtOAc (2×100mL) で抽出した。合した有機相を 1M リン酸 (2×100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム (2×200mL)、および塩水 (100mL) で洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。得られたオイルを、酢酸エチル/ヘキサン (10%ないし 50%酢酸エチル) のグラジエントを溶離剤として使用するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して結晶性固体を得、これをヘキサンおよび酢酸エチルを用いて再結晶して、2-カルボエトキシ-4 [4'-(4"-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソブタン酸エチル (1.24g, 20%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06(d, J=8.1Hz, 2H), 7.66(d, J=8.5Hz, 2H), 7.56(d, J=8.5Hz, 2H), 7.45(d, J=8.1Hz, 2H), 4.26(q, J=7.4Hz, 4H), 4.09(t, J=7.0Hz, 1H), 3.66(d, J=7.0Hz, 2H), 1.31(t, J=7.0Hz, 6H, CH₃)。

工程1 (A) : R = Me

室温にて、DME (45mL) 中のナトリウムメトキシド

(6.6g, 50.0mmol) の溶液にマロン酸ジメチル (5.7mL, 50.0mmol) を一度に添加し、15 分間攪拌した。別の反応容器中で、4 (4'-クロロフェニル) -a-ブromoアセトフェノン (14.0g, 45.0mmol) をヨウ化ナトリウム (6.7g, 45.0mmol) と共に DMF (136mL) に溶解した。該 NaI 溶液を室温で 15 分間攪拌した。ジメチルマロン酸ナトリウム溶液を室温にてカニューレを介して 4 (4'-クロロフェニル) -a-ブromoアセトフェノン溶液に滴下して移し、攪拌を室温で 1 時間継続した。溶媒を真空中で除去し、得られたオイルを 1 : 1 塩化メチレン : ジエチルエーテル (700mL) に溶解した。有機相を水 (250mL)、および飽

和塩化ナトリウム溶液 (250mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。得られたオイルを4:1クロロホルム:メタノール (ヘキサン含む) を用いて再結晶して、2-カルボメトキシ-4-[4'-(4"-クロロフェニル)フェニル]-4-オキソブタノエート (10.43g, 64%) を得た。 ^1H NMR (DMSO) δ 8.06(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.66(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.56(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.45(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 3.95(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.70(s, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 3.66(s, 2H)。

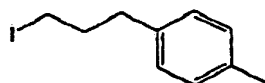


工程2 (A) - 4-フェニル-1-ヨードブタンの調

製

ヨウ化ナトリウム (8.9g, 59.2mmol) および4-フェニル-1-クロロブタン (5.0g, 29.6mmol) を室温にてアセトン (29.6mL) に添加した。混合物を70℃で12時間攪拌した。得られた溶液を重力により濾過して塩を除去した。減圧下で溶媒を除去し、過剰の塩を水 (100mL) に溶解させた。ヘキサン (100mL) を水性混合物に添加した。相を分離し、有機相を飽和硫酸水素ナトリウム (3×50mL) で洗浄し、脱色カーボンで処理し、重力により濾過した。有機層を次いで乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮して、4-フェニル-1-ヨードブタン (6.94g, 90%) を得た。

4-フェニル-1-ヨードブタンの調製の一般的方法により、商業的に入手可能な5-フェニル-1-クロロペンタン、6-フェニル-1-クロロヘキサンおよび4-(クロロメチル) ビフェニルを用い、5-フェニル-1-ヨードペンタン、6-フェニル-1-ヨードヘキサン、および4-(ヨードメチル) ビフェニルを調製した。



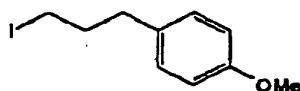
工程2 (B) - 3-(p-メチルフェニル)-1-ヨ

ードプロパンの調製

ヨウ化カリウム (0.90g, 5.4mmol) および 3-(p-メチルフェニル) プロパン-1-オール (0.4g, 2.7mmol)

1) を室温で85%リン酸 (5.4mL) に添加した。溶液を120℃で3時間加熱し、この間にオイルを酸の層から分離した。混合物を室温で冷却し、水150mLおよびジエチルエーテル150mLに注いだ。有機層を分離し、飽和硫酸水素ナトリウム溶液 (100mL) で脱色し、飽和塩化ナトリウム溶液 (100mL) で洗浄した。次いで、有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、3-(4-メチルフェニル)-1-ヨードプロパン (0.48g, 68%) を得た。

3-(4-メチルフェニル)-1-ヨードプロパンの調製の一般的方法により、商業的に入手可能な3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール、4-ヒドロキシフェネチルアルコールおよび3-ヒドロキシフェネチルアルコールとを各々使い、3-(4-クロロフェニル)-1-ヨードプロパン、3-(4-クロロフェニル) プロパン-1-オール、3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ヨードプロパン、ヨウ化4-ヒドロキシフェネチル、およびヨウ化3-ヒドロキシフェネチルとを調製した。



工程2 (C) - 3-(p-メトキシフェニル)-1-ヨードプロパンの調製

無水炭酸カリウム (4.14g, 30.0mmol)、ヨードメタン (3.74mL, 60.0mmol) および 3-(4-ヒドロキシフェ

ニル)-1-ヨードプロパン (1.58g, 6.0mmol) とを室温でアセトン (25mL) に添加した。混合物を70℃で8時間加熱した。得られた溶液を重力により濾過して塩を除去し、濾液を真空中で濃縮して3-(4-メトキシフェニル)-1-ヨードプロパン (1.22g, 73%) を得た。

3-(4-メトキシフェニル)-1-ヨードプロパンの調製の一般的方法を用

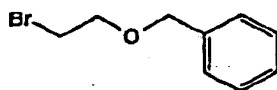
いて、ヨウ化4-ヒドロキシフェネチルおよびヨウ化3-ヒドロキシフェネチルからヨウ化4-メトキシフェネチルおよびヨウ化3-メトキシフェネチルを調製した。



工程2 (D) - 1-フェニル-3-プロモ-1-プロ

ピンの調製

三臭化リン (2.62mL, 27.6mmol) をジエチルエーテル (22mL) 中の3-フェニル-2-プロピン-1-オール (10.0g, 76mmol) およびピリジン (0.14mL, 1.77mmol) との溶液に還流を維持する速度で添加した。添加後、混合物を40℃で2時間加熱した。混合物を冷却し、氷中に注いだ。有機層を分離し、ジエチルエーテル (100mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (2×50mL) および飽和塩化ナトリウム (50mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、1-フェニル-3-プロモ-1-プロピン (13.4g, 90%) を得た。

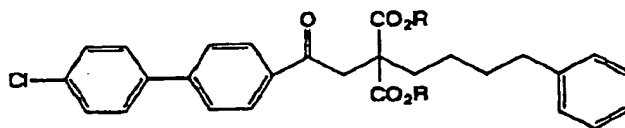


工程2 (E) - 2-(ベンジルオキシ)プロモエタン

の調製

乾燥塩化メチレン (16mL) 中のトリフェニルホスフィン (2.1g, 7.9mmol) の溶液を乾燥塩化メチレン (23mL) 中のN-ブロモスクシンイミド (1.4g, 7.9mmol) の攪拌されている混合物に、-78℃にて、10分間にわたって滴下した。反応物を暗所に維持し、全てのN-ブロモスクシンイミドが溶解するまで (10分) 攪拌を継続した。乾燥塩化メチレン (10mL) 中の2-(ベンジルオキシ)エタノールの溶液を滴下した。冷却浴を取り除き、室温で攪拌を12時間継続した。次いで、有機層を真空中で濃縮し、1:1のヘキサン:塩化メチレンとを用いてシリカプラグを通して、2-(ベンジルオキシ)プロモエタン (1.20g, 85%)

)を得た。



R = Me または Et

工程 3

2-カルボエトキシ-4 [4'-(4"-クロロフェ

ニル)フェニル]-4-オキソブタン酸エチル (0.40g, 1.02mmol) を室温にて DMF (1mL) 中のナトリウムエトキシド (0.08g, 1.12mmol) の溶液に一度に添加した。15分後、DMF (3mL) 中の4-フェニル-1-ヨードブタン (0.24g, 0.93mmol) を添加した。得られた溶液を18時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、得られたオイルをCH₂Cl₂ (100mL) に溶解し、水 (100mL) で洗浄した。相を分離し、水相をCH₂Cl₂ (2×50mL) で抽出した。合した有機物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。得られたオイルを、酢酸エチル/ヘキサングラジエント (10%ないし25%の酢酸エチル) を溶離剤として用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製して結晶性固体を得、これをヘキサンおよび酢酸エチルで結晶化し、1-[4'-(4"-クロロフェニル)フェニル]-3,3-ジカルボエトキシ-1-オキソ-7-フェニルヘプタタン (0.272g, 28%) を得た。融点、67-69℃。

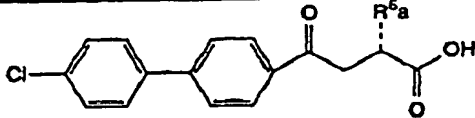






工程 4 および 5-実施例 179 の化合物の調製

工程 3 からのジエステルを、実施例 40 の工程 4 および 5 の一般的方法によりモノ酸 (monoacid) に変換した。融点、127-130℃。

実施例 179 の調製についての前記方法により、適当なアルキル化剤および適当に置換されたビアリール出発

物質とを用い、以下の一連のビフェニル含有生成物 (表 X III) を調製した。

表 X III

			
実施例	R ^{6a}	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
179	Ph(CH ₂) ₄	R, S	127-130
180	Ph(CH ₂) ₅	R, S	131-132
181	Ph(CH ₂) ₆	R, S	104-105
182	4-Ph-PhCH ₂	R, S	228-230
183		R, S	171-172
184		R, S	158-159
185		R, S	148-149
186		R, S	125-126
187		R, S	127-129
188		R, S	155-156
189	PhC(CCH ₂)	R, S	141-142
190	PhCH ₂ O(CH ₂) ₂	R, S	99-100
191	CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂	R, S	95-97
192	PhCH ₂ OCH ₂	R, S	Anal. C: 計算値, 70.50; 実測値, 70.73. H: 計算値 5.18; 実測値, 5.14

実施例 193 :

Chem. Pharm. Bull. 36(6), 3050-2060(1988)のものと同様の方法を用いて、
以下のごとくに実施例 193 の化合物を調製した。

250mLの丸底フラスコ中で、実施例 23 の化合物 9.84g

(32.77mmol) を 48mL の DMF に溶解した。アルゴン下にフラスコを置いた。チ
オピバリン酸 (8.4mL, 66.09mmol, 2当量) をシリンジを介してフラスコに添加
し、続いて水中の K₂CO₃ の 1.93M の溶液 3.2mL を添加した。次いで、混合物を 2
5 °C で 23 時間撹拌した。

反応物を水 200mL で希釈し、10% HCl で pH = 1 に酸性化した。混合物を酢
酸エチル (100mL, ×3) で抽出した。合した有機抽出物を水 (10mL, ×4) で洗
浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮して、粗生成物 (13.16g, 96

%粗製)を得た。

粗製物質をエタノールに溶解し、活性炭で処理し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して白色固体11.2g (81%)を得た。融点、119–120℃。

実施例194および実施例195:

85%ヘキサン/15% (エタノール中の0.2%トリフルオロ酢酸)を9 ml/分の流量で、および320 nmにおけるUVによるピーク検出を用いたChiralcel®0J HPLCカラム (2cm×25cm) のクロマトグラフィーによって、実施例193の化合物 (1.38g, 数回に分けて注入) を分離した。各異性体の最良の画分を合し、各物質を次いで酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して実施例194の純粋な化合物520mg (最初の溶出) および実施例195の純粋な化合物

504mg (第2の溶出)を得た。

実施例194: $[\alpha]_D +26.4(\text{CHCl}_3)$

実施例195: $[\alpha]_D -27.0(\text{CHCl}_3)$

実施例196:

実施例193の化合物の調製についての前記方法を用い、チオフェノールおよび実施例23の化合物を用いて、実施例196の化合物を調製した。融点、125–126℃。

実施例197:

アセトン (150mL) 中の実施例196の化合物 (24g, 0.058mol) および (+) シンコニン (10g, 0.034mol) の溶液を室温で48時間放置した。白色の沈殿を濾過によって除去し、酢酸エチルに懸濁し、順次、2N HCl (150mL) および飽和水性NaCl (100mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して白色固体 (8.4g, 異性体比95.3:4.7 (実施例197の化合物: 実施例198の化合物)) を得た。操作を繰り返し (シンコニン, 6.75g; アセトン, 140mL)、続いて酢酸エチル/ヘキサン混合液 (1:2) での簡単な結晶化により実施例197の化合物 (6.67g, 56%理論値; 異性体比99.3:0.7) を白色結

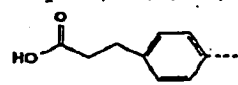
晶性固体として得た。[α]_D+84.8° (c1.5, アセトン)。


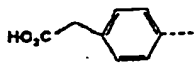
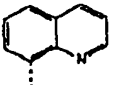
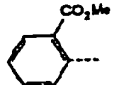
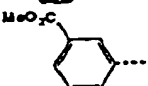
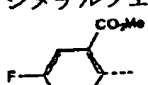
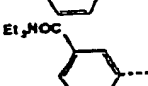
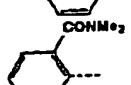
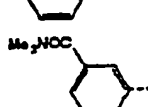
実施例 198

この異性体の精製された試料は、エタノール/ヘキサン (1:9、+エタノールに 0.15% トリフルオロ酢酸を添加) を用い、Chiralpack® AD カラム (cm×25cm) での HPLC によって得ることができた。これらの条件にて実施例 198 の化合物は 2 番目に溶出し、非常に少量の注入からのみ純粋なものが得られた。D. Arlt, B. Boemer, R. Grosser および W. Lange, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 30(1991)No. 12, 1662-1664 頁の一般的手法による独占権を有するキラル固定相を使用し、異性体比が、<1: > 99 である大量の純粋な物質を得た。真空中での蒸発によって最良のクロマトグラフィー画分から溶媒をなくし、次いで、残渣 (830mg) を酢酸エチル/ヘキサン混合液から再結晶させて純粋な物質 (479mg) を得た。[α]_D-79.8° (c 1.0, アセトン)。

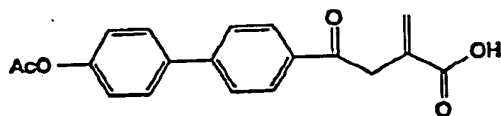
実施例 193 - 198 の化合物の調製についての前記方法を用いて、適当なチオール含有試薬および実施例 23 の化合物を用い、以下の一連のビフェニル含有生成物 (表 XIV) を調製した。

表 X IV

実施例	R ⁸	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
193	(CH ₃) ₃ CCO	R, S	119-120
194	(CH ₃) ₃ CCO		[α] _D +26.4 (CHCl ₃)
195	(CH ₃) ₃ CCO		[α] _D -27.0 (CHCl ₃)
196	Ph	R, S	125-126
197	Ph		[α] _D +84.8° (c 1.5, アセトン)
198	Ph		
199	2-チエフェン	R, S	136-137
200	Ac	R, S	140-141
201	4-メトキシベンジル	R, S	126-127
202	PhCO	R, S	162-164
203	PhCH ₂	R, S	155-157
204	4-ヒドロキシフェニル	R, S	162-163
205	2-フェニルエチル	R, S	105-106
206	4-メトキシフェニル	R, S	138-139
207	3-フェニルプロピル	R, S	82-83
208	4-フルオロフェニル	R, S	112-113
209	4-クロロフェニル	R, S	152-153
210	4-ブロモフェニル	R, S	153-154
211	4-メチルフェニル	R, S	125-127
212	4-エチルフェニル	R, S	122-123
213	4-tert-ブチルフェニル	R, S	122-123
214	シクロヘキシル	R, S	MS (FAB-LSIMS) 417[M+H] ⁺
215	3,4-ジメトキシフェニル	R, S	144-145
216	3,4-ジクロロフェニル	R, S	156-157
217	2-ヒドロキシメチルフェニル	R, S	111-112
218	2-フルオロフェニル	R, S	131-132
219	2-ブロモフェニル	R, S	159-160
220	2-エチルフェニル	R, S	134-135
221	2-イソプロピルフェニル	R, S	149-150
222	4-ピリジル	R, S	190-191
223	4-アセトアミノフェニル	R, S	165-166
224	4-ニトロフェニル	R, S	211-212
225		R, S	172-173
226	2-ナフチル	R, S	155-156
227	1-ナフチル	R, S	168-169
228	3-ブロモフェニル	R, S	167-168
229	2-メトキシフェニル	R, S	115-116
230	2-クロロフェニル	R, S	153-154

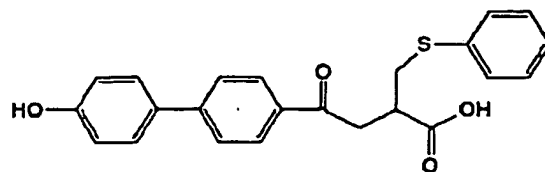
231	3-メチルフェニル	R, S	137-138
232	2-メチルフェニル	R, S	130-131
233		R, S	221-222
234	3-メトキシフェニル	R, S	143-144
235	3,5-ジメトキシフェニル	R, S	175-176
236	3-トリフルオロメチルフェニル	R, S	114-115
237	4-カルボメトキシフェニル	R, S	152-153
238		R, S	162-163
239	<i>i</i> -Pr	R, S	110-111
240	2-ヒドロキシフェニル	R, S	148-149
241		R, S	172-173
242	3-クロロフェニル	R, S	164-165
243	3-フルオロフェニル	R, S	135-136
244		R, S	167-168
432		R, S	132-133
433	2,6-ジメチルフェニル	R, S	190-191
434		R, S	160-161
435		R, S	165-166
436		R, S	
437		R, S	155-157

実施例 4 4 4 :



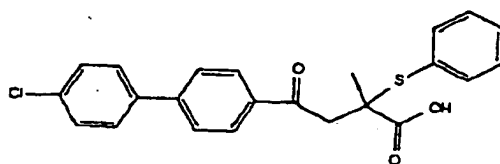
工程 1

実施例 2 3 の手法に従って、アセトキシビフェニルおよび無水イタコン酸から所望の生成物を得た。融点、200-201℃。



工程2-実施例444の化合物の調製

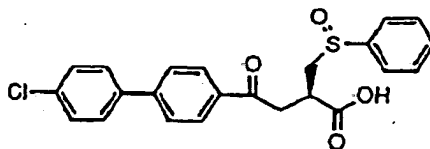
実施例444の化合物は、実施例193の化合物の調製についての手法に従い、工程1の生成物およびチオフェノールとから調製した。反応条件によりアセチル基を切断し、アクリレートにチオフェノールを付加させた。融点、137-138℃



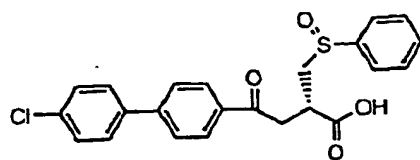
実施例245

実施例245：

実施例196の粗製化合物の結晶化からの母液をシリカゲル上のクロマトグラフィーに付して、実施例245の化合物の異性体生成物の純粋な試料を得た。元素分析、C:計算値, 67.23; 実測値, 66.92. H:計算値, 4.66; 実測値, 4.66. Cl:計算値, 8.63; 実測値, 8.72. S:計算値, 7.80; 実測値7.69。



実施例246および247



実施例 2 4 8 および 2 4 9

実施例 2 4 6、実施例 2 4 7、実施例 2 4 8 および 実施例 2 4 9

実施例 1 9 6 の試料を、有意量の過酸化物を含有するテトラヒドロフランを含む混合溶媒中の溶液として数日間貯蔵した。この結果、有意量の異性体のスルホキシド、実施例 2 4 6、実施例 2 4 7、実施例 2 3 8 および実施例 2 4 9 の化合物が得られ、これをキラル H P L C

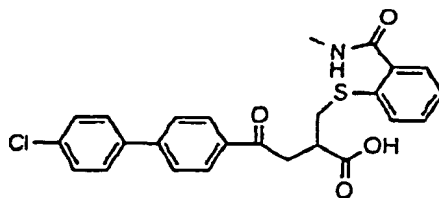
固定相のクロマトグラフィーによって純粋な画分に分離した。また、これらの同一化合物は、実施例 1 9 6 の化合物またはその異性体の実施例 1 9 7 の化合物もしくは実施例 1 9 8 の化合物の古くなった試料あるいは過酸化水素を添加した溶液中の同物質の試料から単離することができる。2 つのスルホキシドの実施例 2 4 8 および実施例 2 4 9 は、しばしば、実施例 1 9 7 の化合物の古くなり、空気酸化された試料中に汚染物として見い出され、従って、実施例 1 9 7 の化合物の C - 2 立体化学を有するにちがいないが、スルホキシドの酸素において立体化学が異なる。同様に、実施例 2 4 6 の化合物 [a]_D²⁰ -99.7 (c0.6, アセトン) および実施例 2 4 7 の化合物は、実施例 1 9 8 の化合物の古くなった試料中に見い出され、従って、実施例 1 9 8 の化合物の C - 2 立体化学を有するが、スルホキシドにおける立体化学において異なる。

実施例 2 4 6 : [a]_D²⁰ -99.7 (c0.6, アセトン)

実施例 2 4 7 : [a]_D²⁰ +100.6 (c0.6, アセトン)

実施例 2 4 8 : [a]_D²⁰ -97.4 (c0.6, アセトン)

実施例 2 4 9 : [a]_D²⁰ +95.6 (c0.6, アセトン)



実施例 2 5 0

実施例 2 5 0 :

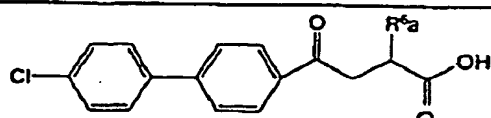
THF (1.5mL) 中の実施例 2 4 4 の化合物 (20.9mg, 0.0445mmol) の溶液をドライアイス／アセトン浴中で冷却した。反応容器をセブタムラバーでシールし、メチルアミンガスを約 1 分間通気した。反応物を室温まで加温し、数時間撹拌した。減圧下での濃縮および酢酸エチルおよびヘキサンからの再結晶により実施例 2 5 0 の化合物を白色結晶として得た。融点、185–186℃。

実施例 2 5 1 :

25mL の丸底フラスコ中で、実施例 2 9 の化合物 209.8mg (0.732mmol) を 5mL の 1, 4 – ジオキサンに溶解した。該フラスコをアルゴン下に置いた。チオフェノール 0.1mL (0.934mmol, 1.33 当量) をシリンジを介してフラスコに添加した。次いで、混合物を 25℃ で撹拌した。102 時間の時点で、さらに 0.1mL のチオフェノールをシリンジを介して添加した。混合物を合計 125 時間撹拌した。次いで、真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して、白色結晶 93.0 mg (32%) を得た。融点、168–169℃。

実施例 2 5 1 の化合物の調製についての前記方法を用いて、実施例 2 9 の化合物および適当に置換されたチオール出発物質を用い、以下のビフェニル含有生成物 (表 X V) を調製した。

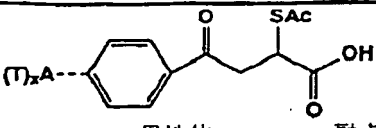
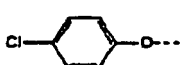
表 X V

			
実施例	R ^{6a}	異性体	融点 (℃) / 他の特徴付け
251	PhS	R, S	168-169
252	PhCH ₂ S	R, S	162-164

実施例 2 5 3 (参考化合物) :

この化合物は、チオピバル酸の代わりにチオール酢酸を用い、実施例23の化合物の代わりに実施例28の化合物を用いる以外は実施例193で使用したのと同様の方法を用いて調製した。融点、94.0-95.0℃。

実施例253の化合物の調製についての前記方法を用いて、チオール酢酸および適当に置換されたオレフィン性出発物質を用い、以下のフェニル含有生成物（表XVI）を調製した。

表 X VI			
			
実施例	(T) _x A	異性体	融点 (℃) / 他の特徴付け
253a	Me	R, S	94-95
254a		R, S	91-92

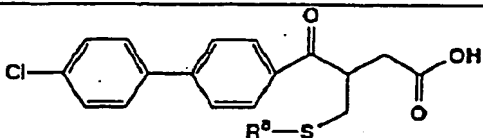
参考化合物

実施例255：

実施例32の化合物195.3mg (0.650mmol) および2-メルカプトチオフェン120.9mgとを3mlの蒸留したTHFに溶解した。反応物をアルゴンでパージし、雰囲気下の温度で一晩攪拌した。揮発性成分を真空中で除去して粗製固体を得、これを再結晶（EtOAc-ヘキサン）して実施例255の化合物140.0mg (52%)を得た。融点、160.0-161.0℃。

実施例255の化合物の調製についての前記方法を用いて、適当なチオール含有試薬および実施例32の化合物を用い、以下の一連のビフェニル含有生成物（表XVII）を調製した。

表 X VII

				
実施例	R ⁸	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け	
255	2-thiophene	R, S	160-161	
256	(CH ₃) ₃ CCO	R, S	106-107.5	
257	Ph	R, S	135-136	
258a	Ac	R, S	118-119	

参考化合物

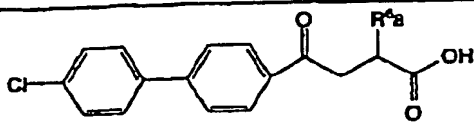
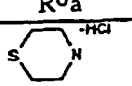
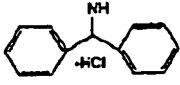
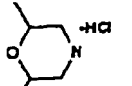
実施例 259 :

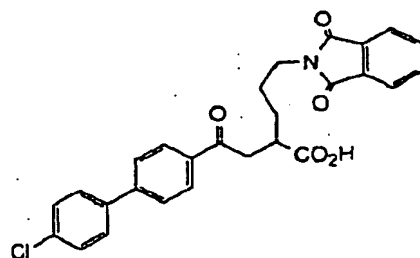
雰囲気下の温度にてアルゴン下、実施例 29 の化合物 (0.36mmol) を 10mL の 1, 4 - ジオキサンに溶解した。1.06 当量のチオモルホリンを該溶液に添加し、5 分以内に沈殿が形成され始めた。さらに少量の 1, 4 - ジオキサンを添加して混合物を攪拌しやすくした。攪拌を一晩継続した。濾過によって固体を除去し、真空中で乾燥して、129mg の遊離塩基形の実施例 259 の化合物を固体生成物として得た。

最初の固形物を EtOH に懸濁し、懸濁液が清澄となるまで HCl ガスを懸濁液に通気することによって、生成物の塩酸塩を形成させた。Et₂O を用いて塩を沈殿させ、これを濾過によって収集して、最終生成物の実施例 259 の化合物を得た。MS (FAB-LSIMS) 390 [M+H]⁺。

実施例 259 の化合物の調製についての前記方法を用いて、実施例 29 の化合物および適当なアミン出発物質を用い、以下のビフェニル含有生成物 (表 X VIII) を調製した。各々の場合において、MMP の阻害剤としてのアッセイを行う前に、最初の生成物を前記したとき塩酸塩に変換した。

表 X VIII

実施例			融点 (°C) / 他の特徴付け
	R ^{6a}	異性体	
259		R, S	MS (FAB-LSIMS) 390 [M+H] ⁺ .
260		R, S	MS (FAB-LSIMS) 470 [M+H] ⁺
261		R, S	MS (FAB-LSIMS) 402 [M+H] ⁺



実施例 2 6 2

実施例 2 6 2 :

本化合物は、2-カルボエトキシ-5-フェニル吉草酸エチルの代わりに市販の2-(3-N-フタルイミドプロピル)マレイン酸ジメチルを用いる以外は実施例114の一般的手法を用いて調製した。また、エタノール/水中のNaOHでの粗製オイルの処理および続く工程の代わりに以下の手法を用いた。置換されたジエステル(工程1、2および3の最初の半分からの生成物)を、1:4の濃塩酸:氷酢酸の溶液に密封容器中で溶解し、18時間、110℃まで加熱した。冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をヘキサン(2×25mL)およびトルエン(2×25mL)から濃縮して固体を得、これを3%酢酸/酢酸エチルを用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。融点、191-192℃。

実施例 2 6 3 :

工程 1

実施例114の調製の工程2からのプロモメチルケトン生成物を酢酸エチルから再結晶した。50mLの丸底フラスコで、この精製された物質1.22g (3.94mmol)

を12mLのジメトキシエタン (DME) に溶解した。ヨウ化ナトリウム、618.9mg (4.13mmol, 1.05当量) を該フラスコに添加して、溶液1を得た。

別のフラスコで、市販の(2-ジメチルアミノエチル) マロン酸ジエチル1.00g (4.34mmol, 1.1当量) を4mLのD

MEに溶解した。ナトリウムエトキシド336mg (4.69mmol) を該フラスコに添加して、溶液2を得た。

溶液1を溶液2に添加し、混合物を25℃で1.5時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。該クロロホルムを炭酸カリウムの10%溶液で2回洗浄し、硫酸水素ナトリウム溶液で1回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。

工程2

工程1からの残渣をエタノール/水/テトラヒドロフランの1:1:1混合液20mLに溶解し、1.0N NaOH 6mLを添加した。混合物を数日間還流し、水で希釈し、10% HClで酸性化し、pH=3にしてから濃縮した。

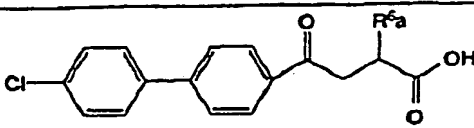
工程3-実施例263の化合物の調製

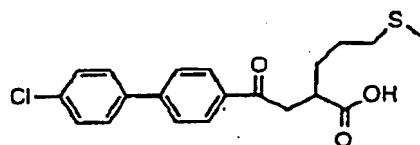
得られた固体を1N HCl 100mLと混合し、8時間還流した。混合物を濾過し、固体を熱エタノールで洗浄した。エタノール洗液を濃縮し、結晶を収集した。濾液を濃縮乾固し、酢酸エチルから再結晶して、実施例263の化合物の白色結晶15.6mg (3.7%) を得た。融点、207-208℃。

実施例263の化合物の調製についての前記方法を用いて、以下のビフェニル含有生成物(表XIX)を調製し

た。各場合において、MMPの阻害剤としてのアッセイを行う前に最初の生成物を塩酸塩に変換した。

表 X IX

実施例			融点 (°C) / 他の特徴付け
	R ^{6a}	異性体	
263	HCl·Me ₂ N(CH ₂) ₂	R, S	207-208
264	HCl·Et ₂ N(CH ₂) ₂	R, S	185-186
265	CF ₃ CO ₂ H·Et ₂ N(CH ₂) ₃	R, S	MS (FAB-LSIMS) 402[M+H] ⁺

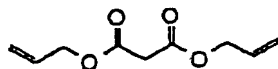


実施例 2 6 6

実施例 2 6 6 :

(2-ジメチルアミノエチル) マロン酸ジエチルの代わりに2-(3-メチルチオプロピル) マロン酸ジエチルを用いる以外は実施例 2 6 3と同様にして実施例 2 6 6の化合物を調製した。粗製ジエステル中間体は塩基で洗浄しなかった。それをヘキサンおよび酢酸エチルを用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。最終の酸性化を行った後、生成物を酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣を1,4-ジオキサンに溶解し、還流して

脱カルボキシル化した。次いで、粗生成物を酢酸エチルおよび酢酸を用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。生成物を酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶した。融点、134-135℃。

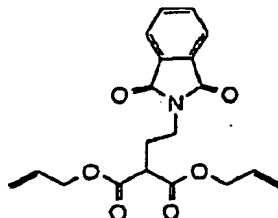
実施例 2 6 7 :

工程 1

アリルアルコール (250mL) 中のマロン酸 (100g, 0.96mol) の溶液を、硫酸 (0.25mL) で処理し、12時間、70℃まで加熱した。室温まで冷却した後、溶液をその元の1/3の容量まで濃縮し、ヘキサン (500mL) で希釈した。混合物を

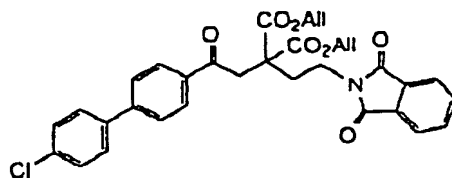
順次、飽和 K_2CO_3 水溶液および飽和 $NaCl$ 水溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。蒸留 (85℃、0.01mmHg) による精製によって、マロン酸ジアリル (156g, 88%) を無色オイルとして得た。 1H

NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 5.85(m, 2H), 5.30(m, 2H), 5.20(m, 2H), 4.60(m, 4H), 3.40(s, 2H)。



工程 2

新たに蒸留した THF (100mL) 中の水素化ナトリウム (4.35g, 0.18mol) の溶液を 0℃まで冷却し、滴下漏斗を介して 40 分間にわたってマロン酸ジアリル (35g, 0.19mol) で処理した。室温で 30 分間攪拌した後、N-(2-ブロモエチル) フタルイミド (43.9g, 0.17mol) を一度に該溶液に添加し、混合物を加熱還流した。48 時間後、溶液を 0℃まで冷却し、2N HCl でクエンチし、その元の容量の約 20% まで濃縮した。濃縮物を酢酸エチル (300mL) で希釈し、順次、飽和 K_2CO_3 水溶液および飽和 $NaCl$ 水溶液で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (5-25% 酢酸エチル:ヘキサン) による精製によって、2-フタルイミドエチルマロン酸ジアリル (41.2g, 67%) を無色オイルとして得た。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.82(m, 2H), 7.72(m, 2H), 5.85(m, 2H), 5.30(m, 2H), 5.22(m, 2H), 4.60(m, 4H), 3.80(t, $J=6.6Hz$, 2H), 3.46(t, $J=7.2Hz$, 1H), 2.30(dd, $J=13.8, 6.9Hz$, 2H)。



工程 3

新たに蒸留した THF (200mL) 中の 2-フタルイミドエチルマロン酸ジアリル (38.0g, 0.106mol) の溶液を 0℃まで冷却し、カニューレを介して、THF (50mL) 中の NaH (2.5g, 0.106mol) の第 2 の溶液に 0℃で添加した。室温まで加温し、40 分間攪拌した後、実施例 114 の工程 2 の生成物 (36.1g, 0.117 mol) を 5 分間にわたって 3 回に分けて添加し、混合物を加熱、還流した。12 時間後、溶液を 0℃まで冷却し、2N HCl でクエンチし、減圧下で濃縮した。濃縮物をジクロロメタン (250mL) で希釈し、順次、飽和 K₂CO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。酢酸エチルからの結晶化により、(2-フタルイミドエチル) 4'- (4'-クロロフェニル) アセトフェノンマロン酸ジアリル (49.1g, 83%) を灰色がかって白色固体として得た (順次の再結晶でさらなる物質を回収した)。Rf 0.4 (30% 酢酸エチル：ヘキサン)。

工程 4 - 実施例 267 の化合物の調製

1, 4-ジオキサン/水の溶液 (300mL, 5% 水) 中のジ置換マロン酸ジアリル (45.6g, 77.5mmol) の溶液をテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.5g, 0.4mmol) で一度に処理し、続いて 1 時間をかけてピロリジン (14.2mL, 171mmol) で滴下した。さらに 30 分間攪拌した後、溶液を酢酸エチル (600mL) で希釈し、2N HCl で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して対応する二酸 (diacid) を白色結晶性固体として得た。該二酸はクロロホルムまたは酢酸エチルから容易に再結晶することができたが、一般にさらに精製することなく次の工程に用いた。該二酸を 1, 4-ジオキサン (300mL) に溶解し、36 時間加熱、還流した。室温に冷却した後、溶液を濃縮し、1, 4-ジオキサン：トルエンから再結晶させ、所望の酸 (31g, 86%) を白色結晶性固体として得た。融点、209-2

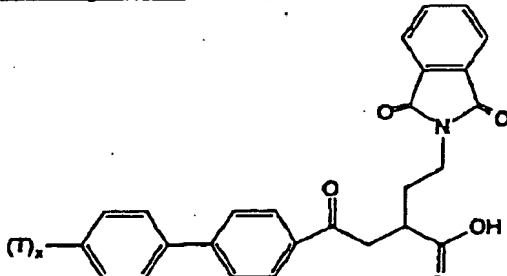
10℃。

実施例 268：

エタノール／ジクロロメタン／ヘキサン混合物 (2/25/73) 中の 2% - 酢酸を溶離剤として用い、Pirkle型の L-ロイシン HPLC カラムにて、実施例 267 の化合物 (ラセミ体) を最も活性なエナンチオマー (実施例 268 の化合物、最初にカラムを出たもの) と活性の低いエナンチオマー (実施例 269 の化合物、2 番目にカラムを出たもの) とに分離した。実施例 268： $[\alpha]_D -9.7^\circ$ (c1.3, DMF)

実施例 267 - 269 の化合物の調製についての前記方法を用いて、工程 3 において適当なハロケトンを用い、以下のビフェニル含有生成物 (表 XX) を調製した。

表 XX

			
実施例	(T) _x	異性体	融点 (℃) / 他の特徴付け
267	Cl	R, S	209-210
268	Cl		$[\alpha]_D -9.7^\circ$ (c 1.3, DMF).
269	Cl		第 2 オフ Pirkle タイプ L-ロイシン HPLC カラム
270	Br	R, S	223
271 ^a	PhCH ₂ O	R, S	210
272 ^a	n-pentO	R, S	163-164
273 ^a	EtO	R, S	106-107

^a 1 - (2 - ブロモエタノン) - 4 - (4 - ベンゾイルオキシフェノル) - ベンゼンの調製：

工程 1

アルゴン流入口アダプター付きの一首250mL丸底フラスコに50mLのアセトン、50mLの水、4'-ヒドロキシ-4-ビフェニルカルボニトリル (10.0g, 51.2mmol)、臭化ベンジル (35.0g, 24.3mL, 20.5mmol) および炭酸

カリウム (28.0g, 203mmol) とを充填した。得られた混合物を12時間加熱、還流した。室温まで冷却し、生成物はアセトン層中で白色六方晶として沈殿した。水層を除去し、4'-ベンジルオキシ-4-ビフェニルカルボニトリルを濾過により定量的な収率で単離した。融点、151℃。

工程 2

セプタムラバーおよびアルゴンニードル流入口を装備した一首250mL丸底フラスコに、70mLのTHF、4'-ベンジルオキシ-4-ビフェニルカルボニトリル (10.0g, 35.0mmol) を充填し、0℃まで冷却しながら、メチルリチウムの溶液 (ジエチルエーテル中1.4M, 37.5mL, 52.5mmol) を約2分間にわたってシリンジを介して滴下した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を1:1の水:濃硫酸 (600mL) の氷冷溶液に添加し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して黄色固体が得られ、これを酢酸エチルから再結晶して、所望のメチルケトンを定量的な収率で得た。TLC (50%酢酸エチル-ヘキサン) R_f = 0.64。

工程 3

セプタムラバーおよびアルゴンニードル流入口を装備した一首100mL丸底フラスコに、35mLのTHF、4'-ベンジルオキシ-4-ビフェニルメチルケトン (1.00g, 3.31mmol) を充填し、-78℃に冷却しながら、

LiHMDSの溶液 (THF中1.0M, 3.31mL, 3.31mmol) を約1分間でシリンジを介して滴下した。冷却浴を取り除き、得られた混合物を溶液が清澄となるまで室温で攪拌した。反応混合物を-78℃まで冷却しながら、塩化トリメチルシリル (0.395g, 0.461mL, 3.64mmol) を約1分間でシリンジを介して滴下した。得られた反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。反応混合物をヘキサン (100mL) および飽和NaHCO₃溶液 (100mL) の氷冷混合物に添加した。得られた有

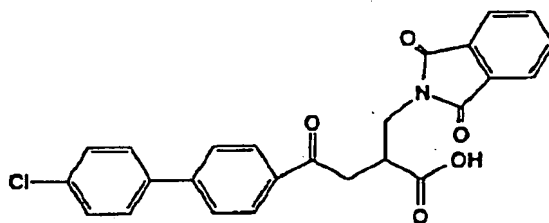
機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して黄色固体が得られ、これを直ちに次の変換に付した。

TLC (C-18 シリカ、MeCN) $R_f=0.59$ 。

工程 4

粗製シリルエノールエーテルを含有し、セプタムラバーおよびアルゴンニードル流入口を装備した一苜100mL丸底フラスコに25mLを充填し、0℃に冷却しながらN-ブロモスクシンイミド (0.587g, 3.30mmol) を一度に添加した。15分後、冷却浴を取り除き、反応混合物を酢酸エチル (50mL) および水 (100mL) との混合物に添加した。得られた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、1-(2-ブロモエタノン)-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-ベンゼンを得、これはアルキル化剤として直ちに使用するのに適したものであった。TLC (C-18シリカ、MeCN) $R_f=0.71$ 。また、この手法は、1-(2-ブロモエタノン)

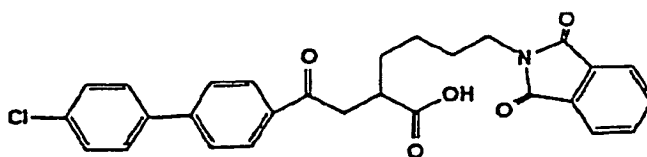
-4-(4-エトキシフェニル)-ベンゼンおよび1-(2-ブロモエタノン)-4-(4-ペンチルオキシフェニル)-ベンゼンを調製するために用いることができる。



実施例 276

実施例 276 :

実施例 267 の化合物の調製についての方法を用いて、工程 2 において商業的に入手可能な N-(ブロモメチル) フタルイミドを用い、実施例 276 の化合物を調製した。融点、190-193℃。

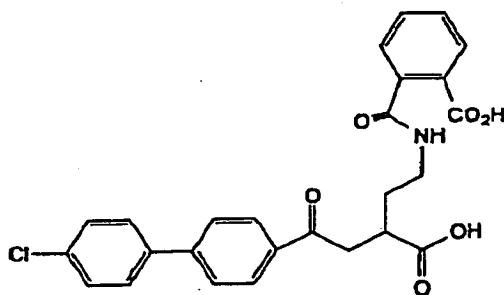


実施例 4 3 1

実施例 4 3 1 :

実施例 2 6 7 の化合物の調製についての方法を用いて、工程 2 において商業的に入手可能な N-(4-ブロモブチル) フタルイミドを用い、実施例 4 3 1 の化合物を調

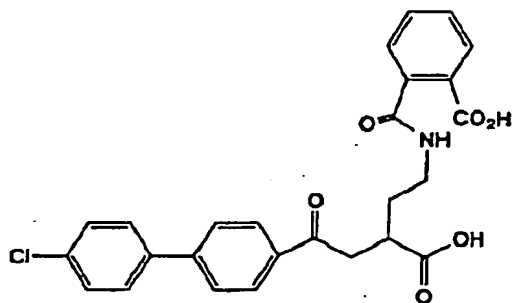
製した。融点、168-169℃。



実施例 2 7 9

実施例 2 7 9 :

実施例 2 6 7 の化合物 (50mg, 0.11mmol) を 5ml の水に懸濁した。水 5mL 中の NaOH (9.1mg, 0.23mmol) の溶液を添加し、18 時間攪拌した。溶液が酸性化するまで濃塩酸を滴下した。沈殿を濾過し、真空中で乾燥して所望の生成物 33mg (64%) を得た。融点、93-100℃。

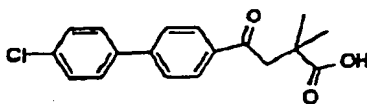


実施例 280

実施例 280 :

実施例 279 の化合物の調製についての方法を用いて、エナンチオマー的に純粋な実施例 268 の化合物からエ

ナンチオマー的に純粋な実施例 280 の化合物を調製した。融点、79-89℃。



実施例 282

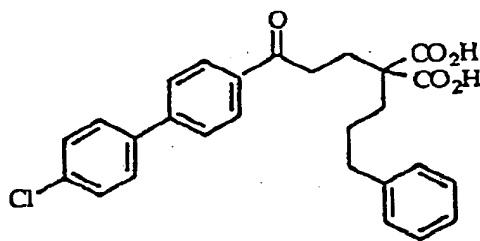
実施例 282 :

本化合物は、無水 2,2-ジメチルコハク酸を無水イタコン酸の代わりに使用する以外は実施例 23 で使用したのと同様の方法によって調製した。融点、179-180℃。

実施例 282 の化合物の調製についての前記方法を用いて、以下のビフェニル含有生成物を調製した (表 XXI)。

濁液を形成した。不活性ガス雰囲気下で40分間攪拌した後、オレンジ色のエノレート懸濁液を黄色の臭化物-ヨウ化物懸濁液にシリンジを介して10分間にわたって添加した。40時間攪拌しても、反応はTLCによつて判断すると完了していなかった。さらにナトリウムメトキシド (0.13g, 2.38mmol) および1-ブロモ-3-フェニルプロパン (0.33mL, 0.44g, 2.18mmol) を添加した。24時間攪拌した後、反応混合物を濃縮乾固した。残渣を酢酸エチル (50mL) に溶解し、10% HCl (50mL) でクエンチした。分離した有機物を10% HCl (50mL) で洗浄した。合した水相をジクロロメタン (50mL)

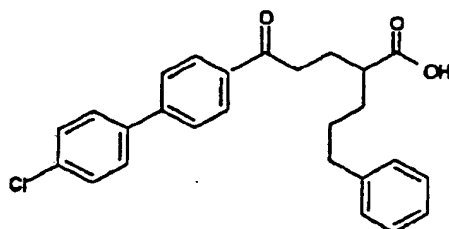
で逆抽出した。合した有機相乾燥し (Na_2SO_4)、真空中で濃縮してオレンジ色のオイルを得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー [グラジエント溶出、ヘキサン-酢酸エチル (19:1)] により精製して所望の生成物を灰色がかった白色固体 (1.66g, 66%) として得た。MS (FSB-LSIMS) 577 [M+H]⁺



工程 4

工程 3 からの生成物 (1.66g, 2.88mmol)、アニソール (7.81mL, 7.77g, 71.9mmol) およびトリフルオロ酢酸 (2.22mL, 3.28g, 28.76mmol) のジクロロメタン (10mL) 溶液を50mL丸底フラスコ中で55時間攪拌した。反応混合物をエーテル (50mL) および塩水 (50mL) 間に分配した。少量の蒸留水を添加して沈殿する塩を溶解した。有機相を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空中で濃縮して、白色-ピンク色の固体を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー [グラジエント溶出、酢酸エチル-ヘキサン-酢酸 (25:74:1) ないし酢酸エチル-ヘキサン-酢酸 (49:50:1)] により精製して所望の生成物を灰色がかった白色固体 (0.53g, 39%) として得た。融点、

168.5–170.0℃。

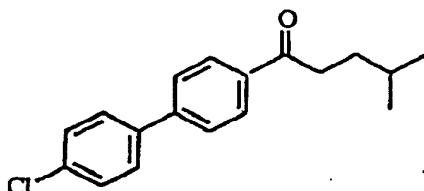


実施例 3 4 1

工程 5 – 実施例 3 4 1 の化合物の調製

工程 4 から二酸 (diacid) (0.4g, 0.86mmol) の 1, 4-ジオキサン (7.5mL) の溶液を不活性ガス雰囲気下で撹拌しつつ 44 時間還流下に維持した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、フラッシュカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル–ヘキサン–酢酸 (24:75:1)] により精製して標記化合物を白色固体 (0.25g, 69%) として得た。融点、97.0–98.5℃。

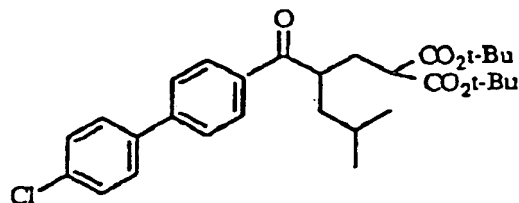
実施例 3 4 2



工程 1

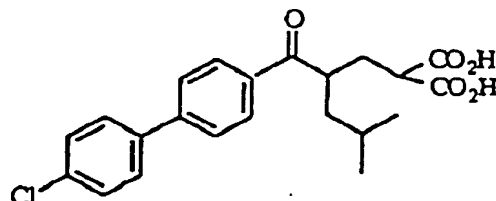
氷浴を用いて、250mL フラスコ中の 4-クロロビフェニル (7.06g, 37.4mmol) および *g*-メチルバレロイルクロライド (5.0g, 37.4mmol) の乾燥ジクロロメタン (93.5mL) 溶液を冷却した。固体の塩化アルミニウム (9.97g, 74.8mmol) を注意深く 10 分間にわたって添加した。室温までゆっくりと加温しつつ、撹拌を 2 3 時間継続した。反応混合物を、10% HCl (100mL) の撹拌冷却溶液にゆっくりと添加することによってクエンチした。層を分離し、水相をジクロロメタン (2×50mL) で逆抽出した。合した有機分 (濁る) を塩水 (50mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過した。ジクロロメタン (100mL) および最後は酢酸エチル (100mL) で希釈して溶液を清澄化し、これを再度乾燥し (Na₂SO₄)、真

空中で濃縮して黄色固体 (10.33g) を得た。この粗生成物の一部 (2.97g) をフラッシュカラムクロマトグラフィー [ジクロロメタン-ヘキサン (2:3)] により精製して所望の生成物を淡黄色固体 (2.54g, 82%) として得た。TLC (ヘキサン-酢酸エチル, 9:1) : R_f 0.54。



工程 2

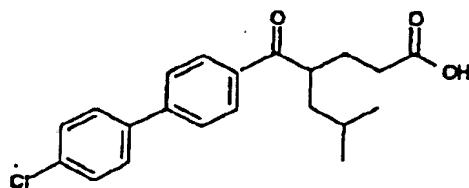
乾燥N, N-ジメチルホルムアミド (7.9mL) 中の水素化ナトリウム (95% NaHの0.044g, ~1.74mmol) の懸濁液を乾燥した25mL丸底フラスコに充填し、0℃まで冷却した。工程1からの固体のケトン (0.5g, 1.74mmol) を注意深く懸濁液に添加し、不活性ガス雰囲気下で0℃にて1時間攪拌を継続した。N, N-ジメチルホルムアミド (3mL) 中の実施例341、工程2からのメチレンマロン酸ジ-tert-ブチル (0.4g, 1.74mmol) の溶液をシリンジを介して15分間にわたって添加した。徐々に室温まで徐々に加温しつつ19時間攪拌した後、反応混合物をエーテル (70mL) で希釈し、10% HCl (120mL) でクエンチした。分離した有機相を塩水 (2×100mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮して黄色オイルを得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、ヘキサン-ジクロロメタン (3:1) ないしヘキサン-ジクロロメタン (1:2)) により精製して所望の化合物を2の画分にて得た。TLCによると、最初の画分は高R_fスポットでわずかに汚染されているが (0.36g, 40%)、第2の画分は純粋であった (0.22g, 24% (合計64%))。TLC (ヘキサン-ジクロロメタン, 1:2) : R_f 0.20。



工程 3

工程 2 からの生成物の 2 の画分をこの工程では別々に反応させた。化学量論の括弧に記載する順は、各々、最初の画分および第 2 の画分を示す。工程 2 からの生成物の各画分 (0.36g, 0.7mmol および 0.22g, 0.43mmol)、アニソール (1.9mL, 1.9g, 17.5mmol および 1.17mL, 1.16g, 10.75mmol)、およびトリフルオロ酢酸 (0.54mL, 0.8g, 7.0mmol および 0.33mL, 0.49g, 4.3mmol) のジクロロメタン (4.6mL および 2.9mL) 溶液を別々の 25mL 丸底フラスコ中で形成した。不活性ガス雰囲気下で 22 時間撹拌した後、両反応混合物を別々に酢酸エチル (20mL) および塩水 (20mL) の間に分配した。少量の蒸留水を添加して沈殿した塩を溶解した。各有機相を分離し、次いで、2 の画分を合し、蒸留水 (2×15mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮してわずかにピンク色のオイルを得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー [グラジエント溶出、酢酸エチル-ヘキサン-酢酸 (25:74:1) ないし酢酸エチル-ヘキサン-酢酸 (49:50:1)] により精製して画分を得たが、その ¹H NMR は反応が完了して

いないことを示していた。画分を再度合し、再度 16 時間反応条件に付した。TLC により反応が完了したことが示されたとき、反応混合物を仕上げ処理し、前記したのと同じ条件のクロマトグラフィーに付して所望の二酸を灰色がかった白色固体 (0.2g, 44%) として得た。TLC (クロロホルム-メタノール, 9:1 (トレース量の酢酸を含む)): R_f 0.17。

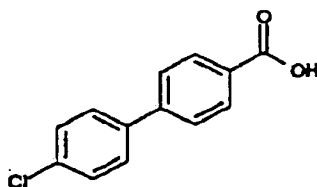


実施例 342

工程4－実施例342の化合物の調製

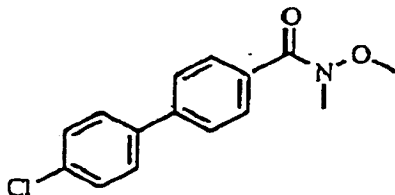
工程3からの二酸 (0.2g, 0.5mmol) の1, 4-ジオキサン (9.1mL) 溶液を、不活性ガス雰囲気下で撹拌しつつ15時間還流下に維持した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、フラッシュカラムクロマトグラフィー [ジクロロメタン-メタノール (99:1)] により精製して標記化合物を白色固体 (0.11g, 61%) として得た。融点、102.0-103.0℃。

実施例343：



工程1

0℃にて、臭素 (5.6mL, 17.3g, 108.35mmol) を蒸留水 (75.8mL) 中の水酸化ナトリウム (15.2g, 379mmol) の溶液に添加し、15分間撹拌した。この試薬混合物に1, 4-ジオキサン (54.2mL) 中の実施例341調製の工程1からの4-(4'-クロロビフェニル)メチルケトン (5.0g, 21.67mmol) の溶液を添加した。反応混合物を油浴を用いて40℃で18時間加熱し、室温まで冷却した。蒸留水 (60mL) 中のチオ硫酸ナトリウム五水和物 (21.5g, 86.68mmol) の溶液を反応混合物に添加して残存するプロモホルムをクエンチした。混合物を濃塩酸 (~25mL) でpH~1に酸性化し、発泡を生じた。沈殿した固体を濾過により単離し、再結晶 (酢酸エチル) して多数の結晶性固まりの標記化合物 (4.4g, 88%) を得た。融点、286.0-288.0℃。

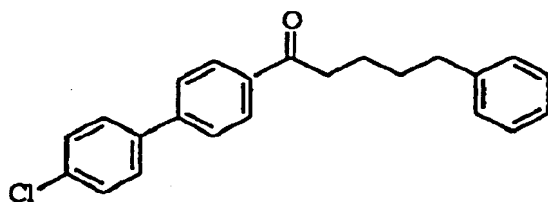


工程2

100mL丸底フラスコ中の工程1からの4-(4'-クロロビフェニル)カルボ

ン酸 (3.7g, 15.9mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.34g, 23.85mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.36g, 17.49mmol) との乾燥ジクロロメタン (66mL) 溶液を氷浴を用いて冷却し、数分間撹拌した。N-メチルモルホリン (2.62mL, 2.41g, 23.85mmol) をシリンジを介して素早く添加し、続いて、固体の 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (3.36g, 17.49mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で不活性ガス雰囲気下にて数時間撹拌した。室温まで加温しつつ一晩撹拌を継続した。合計 23 時間の撹拌の後でも、反応は TLC により判断すると不完全であった。乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (2mL) を 0℃ で添加して反応混合物を清澄化した。1 時間後、TLC はさらなる転化を示さず、そこで、さらなる試薬 [N, O-ジメチルヒドロキシルアミン (0.46g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.47g)、N-メチルモルホリン (0.52mL) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.66g)] を 0℃ で添加した。3 時間後、TLC は、完全な転化を示したので、反応混合物をジクロロメタン (200mL) で希釈し、順次、飽和炭酸水素ナトリウム (2×100mL)、10% HCl (100mL)、および飽和炭酸水素ナトリウム (100mL) で洗浄した。合した水性部分

をエーテル (50mL) で逆抽出した。合した有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、真空中で濃縮してオレンジ色の固体を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、ジクロロメタンないしジクロロメタン-メタノール (99.5:0.5)) により精製して所望の生成物を白色固体 (3.89g, 89%) として得た。MS (FAB-LSIMA) 276[M+H]⁺

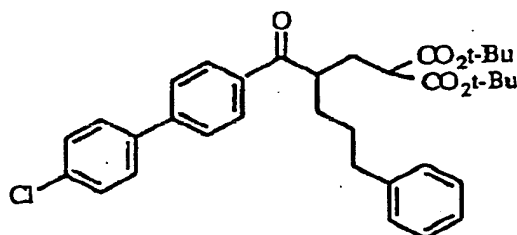


工程 3

n-ブチルリチウム (ヘキサン中の 2.64M, 10.2mL, 26.98mmol) を、-40℃ にて、アルゴン雰囲気下で無水テトラヒドロフラン (50mL) 中の新たに蒸留した

ジイソプロピルアミン (3.78mL, 2.73g, 26.98mmol) に滴下した。溶液を -20°C まで加温しつつ25分間攪拌し、次いで、 -40°C まで冷却した。テトラヒドロフラン (4mL, 1mLのすすぎ含有) 中の5-フェニル吉草酸 (2.40g, 13.49mmol) の溶液をシリンジを介して7分間にわたって添加し、固体の沈殿を生じさせた。攪拌した溶液を 50°C で2時間加熱し、次いで、 -40°C まで再度冷却した。テトラヒドロフラン (4mL, 1mLのすすぎ含有) 中の工程2からの生成物 (3.1g, 1.24mmol) の溶液をシリンジ

を介して8分間にわたって添加した。反応物を -40°C で3時間攪拌し、次いで、10% HCl (50mL) 中に注意深くデカントすることによってクエンチした。混合物をエーテル (150mL) で抽出した。分離した水相を酢酸エチル ($2 \times 50\text{mL}$) で逆抽出した。合した有機相を塩水 (75mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空中で濃縮してオレンジ色の固体を得、次いで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、ヘキサン-ジクロロメタン (3:1) ないしヘキサン-ジクロロメタン (3:2)) により精製して所望の生成物を黄色-白色固体 (1.80g, 46%) として得た。MS (FAB-LSIMS) 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$

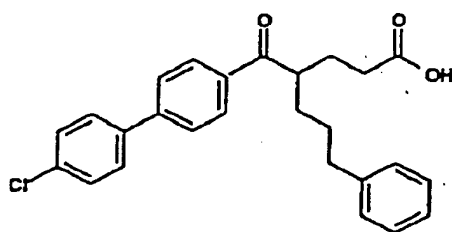


工程 4

乾燥した 50mL 丸底フラスコに乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド (20mL) 中の水素化ナトリウム (95% NaH の 0.15g, $\sim 5.8\text{mmol}$) の懸濁液を充填し、 0°C まで冷却した。N, N-ジメチルホルムアミド (10mL) 中の工程3からのケトン生成物 (1.93g, 5.53mmol) の溶液をシリンジを介して10分間にわたって添加した。不活性ガス雰囲気下で攪拌を 0°C で1時間継続した。N, N-ジメ

チルホルムアミド (3mL) 中の実施例341調製工程2からのメチレンマロン酸

ジ-tert-ブチル (1.26g, 5.53mmol) の溶液をシリンジを介して暗オレンジ色の反応混合物に4分間にわたって添加した。徐々に室温まで加温しつつ15時間撹拌した後、反応混合物をエーテル (300mL) で希釈し、10% HCl (500mL) でクエンチした。分離した有機相を塩水 (2×500mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮して黄色オイルを得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー [グラジエント溶出、ヘキサーン-ジクロロメタン (4:1) ないしヘキサーン-ジクロロメタン (1:1)] により精製して所望の物質を灰色がかった白色固体 (2.13g, 67%) として得た。MS (FAB-LSIMS) 577 [M+H]⁺



実施例 3 4 3

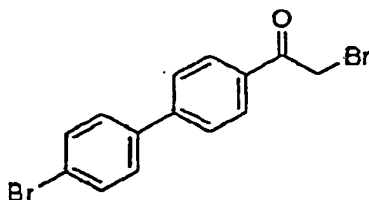
工程5-実施例343の化合物の調製

工程4からの生成物 (2.1g, 3.64mmol)、アニソール (9.9mL, 91mmol) およびトリフルオロ酢酸 (2.8mL, 36.4mmol) のジクロロメタン (15mL) 溶液を50mL丸底フラスコ中で撹拌した。72時間後、反応は完結していなかつ

た。さらにトリフルオロ酢酸 (5mL, 65mmol) を添加した。さらに4.5時間撹拌した後、反応混合物を酢酸エチル (75mL) および塩水 (75mL) 間に分配した。少量の蒸留水を添加して沈殿した塩を溶解した。有機相を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮してオレンジ色-茶色オイルを得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー [グラジエント溶出、酢酸エチル-ヘキサーン-酢酸 (25:74:1) ないし酢酸エチル-ヘキサーン-酢酸 (49:50:1)] により精製して、所望の二酸と脱カルボキシル化合物 (真空オープン乾燥後) とを白色固体 (1.35g, ~80%, 融点、45.0-51.0℃ (分解)) としてを得た: TLC (クロロホルム-メタノール, 9:1 (トレース量の酢酸を含む)): R_f 0.34。部分的に変換された二酸の一部 (1.0g, ~2.15mmol) の1,4-ジオキサン (18mL) 溶液を不活性ガス

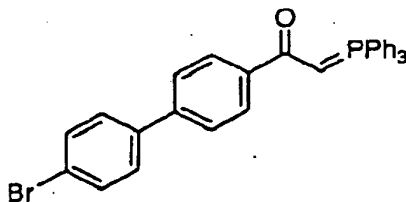
雰囲気下で撹拌しつつ20時間還流下に保持した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン-酢酸（19:80:1））により精製して標記化合物を清澄なガム状物（0.75g, 83%）として得た。元素分析、C:計算値,74.19;実測値,73.95. H:計算値,5.99;実測値,5.82。

実施例 3 4 4 :



工程 1

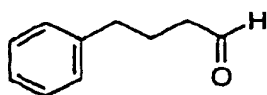
アルゴン下、 CH_2Cl_2 (400mL) 中の *p*-ブロモビフェニル (20.0g, 0.0858 mol) および臭化 α -ブロモアセチル (7.5mL, 0.0858mol, 1.0当量) の溶液を 0℃まで冷却し、 AlCl_3 (24.0g, 0.180mol, 2.1当量) を 4 回に分けて添加した。得られた暗緑色溶液をゆっくりと室温まで加温し、次いで、14 時間撹拌した。次いで、反応物を 0℃まで冷却し、10% HCl 溶液 (200mL) でクエンチした。得られた水層を分離し、 CH_2Cl_2 (3×100mL) で抽出した。合した有機層を飽和 NaCl 溶液 (150mL) で洗浄し、乾燥し（無水 MgSO_4 ）、減圧下で濃縮して茶色固体 (29.3g, 96%) を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。



工程 2

乾燥 THF (400mL) 中の工程 1 からの中間体 (29.3g, 0.0827mol) および PPh_3 (23.9g, 0.0910mol, 1.1当量) のスラリーを還流温度で 14 時間加熱した。得られた固体を濾過によって除去し、ジエチルエーテルで洗浄してホスホニウムブロミド (46.7g, 92%) を得た。該ブロミド (7.60g, 1.23mmol)、 CH_2Cl_2 (

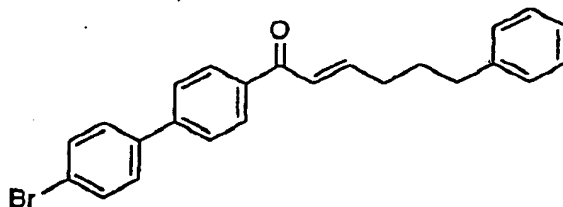
50mL) および10% NaOH溶液 (20mL) との混合物を30分間激しく攪拌した。水層をCH₂Cl₂ (30mL) で抽出し、合した有機物を水 (30mL) で洗浄し、乾燥した (無水MgSO₄)。得られた固体をEtOAcで粉末化して所望のイリドを淡茶色粉末 (5.17g, 78%) として得、これを次の工程で使用した: TLC R_f (EtOAc) 0.55。



工程 3

CH₂Cl₂ (200mL) 中のN-メチルモルホリンオキシド (11.4g, 0.0973mol, 1.40当量) の溶液に4-フェニルブタノール (10.2mL, 0.0696mol) および粉末化された4Aシーブ (2.0g) を添加した。10分間攪拌した後、過ルテニウム (perruthenate) 酸テトラプロピルアンモニウム (0.218g, 6.20mmol, 9mol%) を添加し、得られた混合物を48時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂

(200mL) を助剤としてFlorisi[®]を通して濾過し、得られた溶液を飽和Na₂CO₃溶液 (200mL)、飽和NaCl溶液 (200mL)、1M CuSO₄溶液 (200mL) で洗浄し、乾燥した (無水MgSO₄)。減圧下で濃縮し、バルブ間 (bulb-to-bulb) 蒸留して所望のアルデヒドを無色オイル (9.3g, 90%) として得、これは空気に暴露されることによりゆっくりと酸化した。TLC (25% EtOAc /ヘキサン) 0.60。

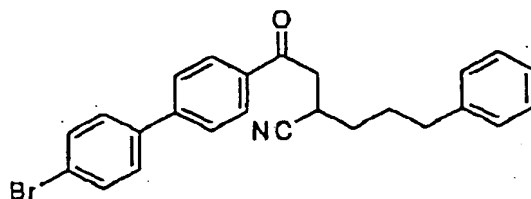


工程 4

乾燥THF (230mL) 中の工程2からの化合物 (12.5g, 0.0233mol) および工程3からの化合物 (4.13g, 0.0280mol, 1.5当量) との混合物を還流温度で80時間加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、アセトン (250mL) に溶解し、0℃まで冷却し、出発アルデヒドのすべてがTLCに分析により消費されたこと

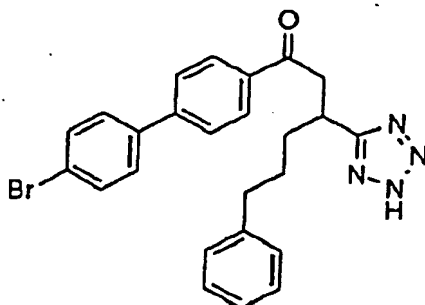
が示されるまで、ジョーンズ試薬を滴下し、処理した。アセトン混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc (250mL) に溶解し、飽和NaHCO₃溶液 (150mL) で洗浄し、乾燥した (無水MgSO₄)。得られた溶液を減圧下で濃縮し、CH₂Cl₂に溶解し、25%のEtOAc/ヘキサンを助剤としてSiO₂

の小さいパッドを通して濾過し、残存する4-フェニル酪酸およびPh₃POとを除去し、所望のエノンを単一ジアステレオマー (3.85g, 41%) として得た。元素分析、C₂₄H₂₁BrOとして計算値：C, 71.05; H, 5.22; O, Br: 19.71。実測値：C, 70.77; H, 5.23; O, 19.56。



工程 5

無水EtOH (15mL) 中の工程 4 からの生成物 (0.405g, 1.00mmol) および酢酸 (0.060mL, 1.0mmol, 1.0当量) の溶液に 35℃で水 (1.2mL) 中のKCN (0.130g, 2.00mmol, 2.0当量) の溶液をゆっくりと添加した。混合物を 35℃で 14 時間攪拌し、得られたスラリーをCHCl₃ (50mL) および水 (50mL) との間に分離した。水層をCHCl₃ (2×20mL) で抽出し、合した有機物を水 (3×40mL) で洗浄し、乾燥し (無水MgSO₄)、減圧下で濃縮した。得られた固体をEtOAc/ヘキサンを用いて再結晶して、シアノ生成物を白色粉末 (0.252g, 58%) として得た。融点、139–141℃。

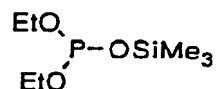


実施例 3 4 4

工程 6 - 実施例 3 4 4 の化合物の調製

トルエン (25mL) 中の工程 5 からの生成物およびアジ化トリメチルスズ (0.180g, 0.874mmol, 2.00当量) との混合物を 105℃ で 60 時間加熱し、しかる後、揮発物を 105℃ で除去して、トリメチルスタニルテトラゾールを単一化合物として得た。発泡した茶色固体をトルエン (10mL) に再溶解し、HCl (ジオキサン中の 4.0M, 0.33mL, 1.32mmol, 3.02当量) で処理した。得られた混合物を室温で 14 時間攪拌し、次いで、EtOAc (50mL) および水 (50mL) 間に分離した。有機相を水 (2×50mL) および飽和 NaCl 溶液 (2×50mL) で洗浄し、濃縮して所望のテトラゾールを黄色固体 (0.211g, 100%) として得た。融点、175-180℃ (分解)。

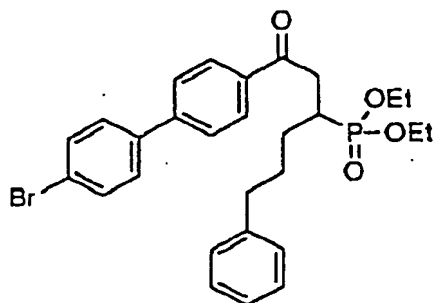
実施例 3 4 5 :



工程 1

0℃にて乾燥ジエチルエーテル (250mL) 中のジエチルホスファイト (2.8mL, 0.0217mol) およびトリエチルアミン (9mL, 0.065mol, 3.0当量) との混合物に蒸留した塩化トリメチルシリル (3.3mL, 0.0260mol, 1.2当量) をシリンジを介してゆっくりと添加した。得られたスラリーをゆっくりと室温まで加温し、次いで、45℃まで 14 時間で加温した。55℃の油浴を用いる蒸留によって揮発性物質を除去した。得られた混合物をペンタン (150mL) で希釈し、濾過してトリエチルアンモニウム塩を除去し、55℃の油浴を用い、大気圧にて濃縮した。得られたオイルの蒸留によりジエチル トリメチルシリルホスファイトを無色オイル (

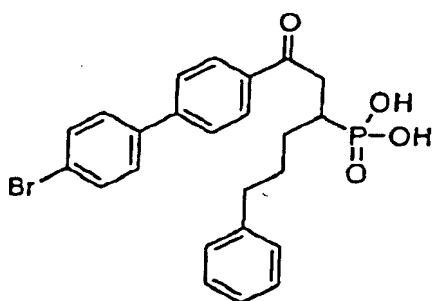
3.64g, 80%) として得た。沸点、60℃ (5mmHg)。



工程 2

アルゴン下、乾燥したNMR管中の実施例344調製の工程4からの生成物 (0.200g, 0.490mmol) およびジエチル トリメチルシリルホスファイト (0.105g, 0.490mmol, 1.0当量)

とのスラリーを、50℃超音波浴を用いて溶解し、次いで、50℃で14時間加熱した。これを減圧下で濃縮し、さらにジエチル トリメチルシリルホスファイト (0.5mL) で処理し、50℃で24時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、CDCl₃に溶解し(これにより、シリルエノールエーテルが明らかに分解される)、50℃で1mmHgで3時間濃縮して前記ジエチルエステルを粘性で、わずかに黄色のオイル (0.23g, 95%) を得た。元素分析、C₂₄H₂₂BrO₄Pとして計算値: C, 61.83; H, 5.94。実測値: C, 62.05; H, 6.11。



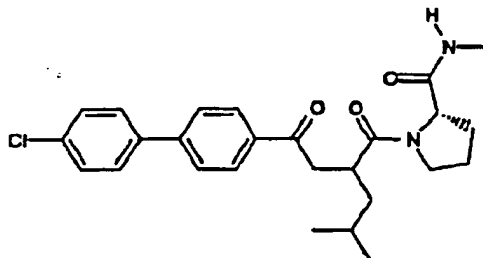
実施例 3 4 5

工程 3 - 実施例 3 4 5 の化合物の調製

乾燥CH₂Cl₂ (15mL) 中の工程2からの生成物 (0.243g, 0.490mmol) の溶液に臭化トリメチルシリル (0.48mL, 3.46mmol, 7.4当量) をシリンジを介して添

加した。これを室温で14時間撹拌した。次いで、得られた溶液を減圧下で約8 mLまで濃縮し、次いで、MeOH (10mL) で処理した。この濃縮／希釈方法をさらに5回反復し、

しかる後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた固体をヘキサンで粉末化して所望のホスホン酸 (0.150g, 63%) を得た。融点、150-152℃。



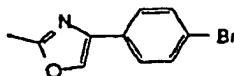
実施例 3 4 6

実施例 3 4 6 :

10mL丸底フラスコ中の実施例 1 の化合物 (0.25g, 0.725mmol)、プロリン N-メチルアミド塩酸塩 (0.48g, 2.90mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.10g, 0.725mmol) の乾燥ジクロロメタン (3mL) 溶液を氷浴を用いて冷却し、数分間撹拌した。N-メチルモルホリン (0.32mL, 0.29g, 2.90mmol) をシリンジを介して素早く添加し、続いて、固体の 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.146g, 0.76mmol) を添加した。反応混合物をアルゴン下で数時間 0℃で撹拌し、次いで、一晩室温まで加温した。次いで、反応混合物をクロロホルム (30mL) で希釈し、10% HCl (10mL) で洗浄した。分離した水層をクロロホルム (5mL) で逆抽出した。合した有機部分を飽和 NaHCO₃ (10mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で

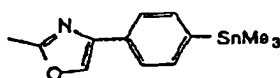
濃縮した。粗製オイルをフラッシュカラムクロマトグラフィー [ジクロロメタン-メタノール (98:2)] により精製して標記化合物を白色固体 (0.26g, 79%) として得た。融点、75.5-78℃。

実施例 3 4 7 :



工程 1

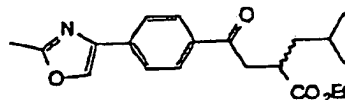
トルエン 6mL 中の 2, 4'-ジフロモアセトフェノン (0.62g, 2.19mmol) およびアセトアミド (0.20g, 3.32mmol) との溶液を 3 日間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をヘキサン中の 0-30% 酢酸エチルでのクロマトグラフィーに付して生成物 0.20mg (38%) を白色固体として得た。TLC (塩化メチレン) R_f 0.42。



工程 2

DME (1.5mL) 中の塩化トリメチルスズ (0.81g, 4.06mmol) の溶液を、アルゴン気流下で、氷で冷却した丸底フラスコ中の DME (2.5mL) 中の金属ナトリウム (0.3g, 13.05mmol) の小立方体の搅拌されている懸濁液に添加した。混合物を氷浴中で 3.5 時間搅拌し、その時点

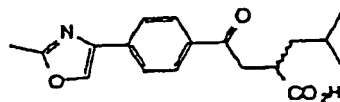
で混合物は緑色となった。混合物をシリンジを介して冷たい丸底フラスコに移し、DME (4mL) 中の工程 1 からの生成物 (0.8g, 3.36mmol) の溶液で処理した。次いで、反応混合物を加温し、室温で一晩搅拌した。この時点で、それを酢酸エチルで希釈し、水、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。粗生成物をヘキサン中の 3-20% 酢酸エチルでのクロマトグラフィーに付して生成物 0.76g (70%) をオイルとして得た。TLC (ヘキサン-20% 酢酸エチル) R_f 0.37。



工程 3

1, 2-ジクロロエタン (1.5mL) 中の工程 2 からの生成物 (0.21g, 0.65mmol)、実施例 61 調製の工程 3 からの酸塩化物 (0.16g, 0.74mmol) および PdCl₂(PPh₃)₂ (0.078g, 0.14mmol) との溶液を一晩還流した。反応混合物を

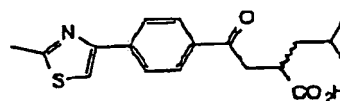
酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、ヘキサン中の3-50%酢酸エチルでのクロマトグラフィーに付して生成物66mgを固体として得た。HRMS (FAB) $C_{20}H_{26}NO_4$ $[M+H]^+$ として、計算値344.18618, 実測値344.18600。



実施例 3 4 7

工程4－実施例347の化合物の調製

工程3からの生成物(56mg, 0.16mmol)をエタノール(1.3mL)に懸濁し、4N NaOH(0.4mL)で処理した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を次いで2N HClでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、層を分離した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。生成物を塩化メチレン中の0-12%メタノールでのクロマトグラフィーに付して実施例248の化合物40mg(78%)を固体として得た。融点、120℃。

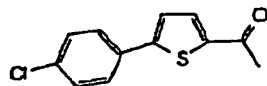


実施例 3 4 8

実施例 3 4 8 :

手法は、アセトアミドの代わりにチオアセトアミドを用いる以外は実施例347のものと同様であった。HRMS (FAB) $C_{18}H_{22}NO_3S$ $[M+H]^+$ として、計算値332.13204, 実測値332.13287。

実施例 3 4 9 :

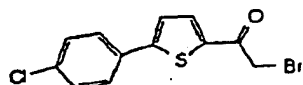


工程 1

トルエン(5mL)中の2-アセチル-5-ブロモチオフ

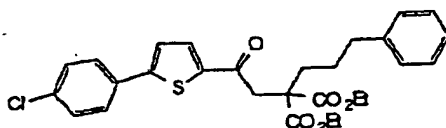
エン(0.55g, 2.64mmol)の溶液をPd(PPh₃)₄で処理し、室温で30分間

攪拌し、その時点で4-クロロベンゼンボロニック酸 (0.46g, 2.91mmol) およびMeOH中のNaOMe (1.21mL, 25%重量, 5.29mmol) とを添加した。次いで、反応混合物を4時間還流した。混合物を室温まで冷却し、2N NaOH (3mL) を添加し、攪拌を2時間継続した。次いで、混合物を塩化メチレンで希釈し、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。粗生成物をヘキサン中の0-30%酢酸エチルでのクロマトグラフィーに付して生成物0.51g (82%) を得た。TLC (ヘキサン-10%酢酸エチル) R_f 0.24。



工程 2

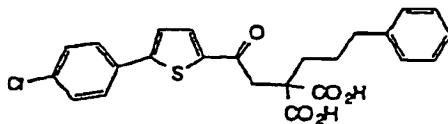
工程1からの生成物 (0.51g, 2.17mmol) をTHF (10mL) に溶解し、0℃まで冷却し、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロマイド (0.84g, 2.17mmol) で処理した。次いで、反応混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (2×15mL) で抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、エーテル/ヘキサンから結晶化して0.62g (91%) を得た。TLC (ヘキサン-10%酢酸エチル) R_f 0.27。



工程 3

アルゴン気流下、THF (10mL) 中の3-フェニルプロピル ジエチル マロネート (0.85g, 3.05mmol) の溶液をNaH (0.068g, 2.81mmol) で処理した。溶液を室温で30分間攪拌した。この時点で、THF (14mL) 中の工程2の生成物 (0.62g, 1.98mmol) の溶液を滴下した。添加後、反応混合物を室温で15分間攪拌し、その時点で、水でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、層を分離した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。次いで、残渣をヘキサンの0-40%酢酸エチルでのクロマトグラフィーに付して生成物0.63gを得た。TL

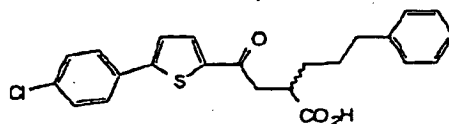
C (ヘキサン-20%酢酸エチル) R f 0.39。



工程 4

エタノール (5mL) 中の工程 3 からの生成物 (0.63g, 1.23mmol) の溶液を水 (0.5mL) 中の水酸化ナトリウム (0.24g, 6.16mmol) で処理し、混合物を室温で 2 時間撹拌した。この時点で、反応混合物を 2N HCl で酸性化し、

酢酸エチルで希釈し、層を分離した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥して、活性炭での脱色後に二酸生成物 0.54g を得た。TLC (塩化メチレン-10%メタノール) R f 0.13。

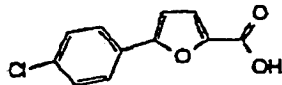


実施例 349

工程 5 - 実施例 349 の化合物の調製

工程 4 の生成物 (50mg, 0.11mmol) を乾燥アセトニトリル (1.5mL) に溶解し、酸化銅 (2mg, 0.014mmol) で処理した。混合物をアルゴン気流下で 36 時間還流した。その時点で、それを酢酸エチルで希釈し、2N HCl でクエンチした。層を分離し、有機物を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥して、エーテル/ヘキサンから再結晶した実施例 349 の化合物 34mg を得た。融点、149℃。

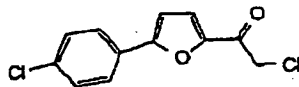
実施例 350 :



工程 1

5-ブロモフロイック酸 (5-bromofuroic acid) のメチルエステル (204mg, 0.99mmol) を DME (3.5mL) に

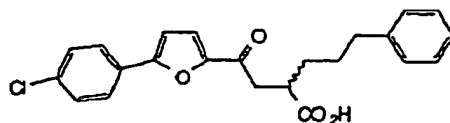
溶解し、続いて、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24mg, 0.11mmol)、 $\text{P}(\text{o-トリル})_2$ (60mg, 0.20mmol)、4-クロロベンゼンボロニック酸 (168mg, 1.07mmol)、および炭酸ナトリウム (1.0mL, 水中の2N, 2mmol) とを添加した。反応混合物を1時間還流し、その時点で薄層クロマトグラフィーは反応の完結を示していた。混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、塩化メチレン ($2 \times 15\text{mL}$) で抽出した。合した抽出物を塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去して、メチルエステルとしての生成物170mg (72%) を得た。次いで、該メチルエステルを2mLのエタノールに懸濁し、5当量の NaOH 水溶液で処理し、混合物を室温で1時間攪拌した。この時点で、反応混合物を2N HCl でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、合した抽出物を塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、減圧下で溶媒を除去して生成物140mgを得た。TLC (塩化メチレン-10%メタノール) R_f 0.17。



工程 2

塩化メチレン中の工程1の生成物 (1.42g, 6.38mmol) の懸濁液を塩化オキサリル (3.5mL , CH_2Cl_2 中の2M, 7.00mmol) および一滴のDMFとで処理した。混合物をアルゴン下で1時間還流した。この時点で、混合物を0

℃まで冷却し、カニューレを介して、ジアゾメタンの氷で冷却した溶液 (50mL , Et_2O 中の0.6M, 30mmol) 中に移した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、しかる後、それを HCl (30mL , Et_2O 中1N, 30mmol) でクエンチした。次いで、混合物を室温で1.5時間攪拌し、酢酸エチルを含む分液漏斗に移し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥した。粗生成物をヘキサン中の0-30%酢酸エチルでのクロマトグラフィーに付して生成物1.28g (79%) を得た。TLC (ヘキサン-10%酢酸エチル) R_f 0.13。



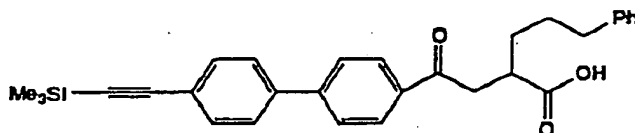
実施例 3 5 0

工程 3 - 実施例 3 5 0 の化合物の調製

手法は、実施例 3 4 9 の化合物の調製からの対応する生成物の代わりに工程 2 の生成物を用いる以外は実施例 3 4 9 と同様のものではあった。融点、129-130℃

。

実施例 3 5 1 :



工程 1

セプタムラバーおよびアルゴンニードル流入口を装備し、4mLのトリエチルアミンを含有する一首 10 mL 丸底フラスコに、実施例 4 0 の化合物 (0.200g, 0.401mmol)、トリメチルシリルアセチレン (0.063mL, 0.050g, 0.401mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.764g, 0.401mmol) およびtrans-ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラデート (0.011g, 0.016mmol) を充填した。得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲル 100g 上のカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル-ヘキサン (0.5% 酢酸含有)) により生成物を単離して、カップリングした生成物 0.163g (87%) を白色固体として得た。融点、149℃。

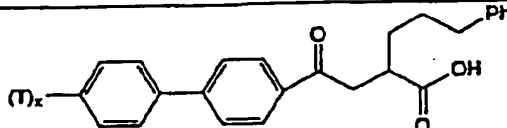
工程 2 - 実施例 3 5 1 の化合物の調製

頂部にネジを持つ 2 mL のバイアルに、シリルアセチレン (0.150g, 0.320mmol) および KOH のメタノール性溶液 (2mL, 0.320mmol) を充填した。得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を pH 1 に酸性化し、酢酸エチル (10mL) で抽出した。得られた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して粗製の実施例 1 5 - 9799 の化合物を得た。シリカゲル 20g 上のカラムクロマト

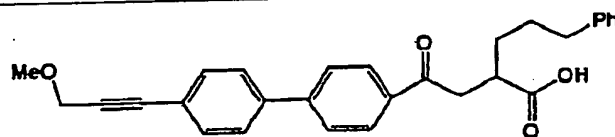
グラフィー (20%酢酸エチル-ヘキサン (0.5%酢酸含有)) により実施例15-9799の化合物0.104g (88%) を灰色がかった白色固体として得た。融点、151℃

実施例351の化合物の調製についての前記方法からの工程1を使用して、実施例40または実施例134と適当な1-アルキンとから、以下の一連のビフェニル生成物 (表XXIV) を調製した。

表 XXIV

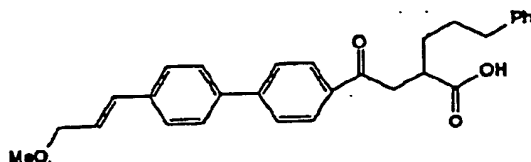
				
実施例	(T) _x	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け	
351	HCC	R, S	151	
352	CH ₃ (CH ₂) ₃ C	R, S	132	

実施例353、実施例354、実施例355：

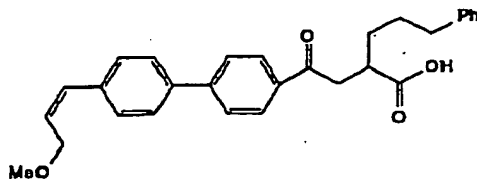


工程1

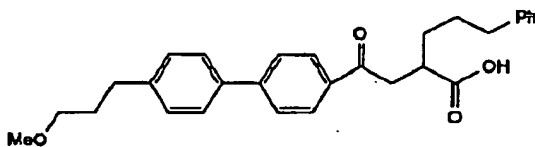
実施例351の化合物の調製についての前記方法からの工程1を使用して、実施例353、実施例354、および実施例355の化合物の調製のためのプロパルギルメトキシアセチレン (propargyl methoxy acetylene) 出発物質を調製した。融点、151℃。



実施例 3 5 3



実施例 3 5 4



実施例 3 5 5

工程 2 - 実施例 3 5 3、実施例 3 5 4、実施例 3 5 5

の化合物の調製

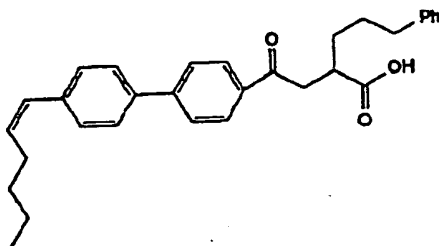
セブタムラバーおよびニードル流入口を介して連結した水素バルーンを備えた一苜10mLの丸底フラスコに2mLのMeOH、工程1からのアセチレン性基質(0.030g, 0.068mmol) およびカーボン中の5%パラジウム0.002gを充填した。得られた混合物を室温で12時間攪拌し、その時点で第2の触媒0.002gを添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌し、しかる後、物質の半分をセライトを通して濾過し、濃縮した。実施例 3.5 3 (0.001g)、実

施例 3 5 4 (0.003g)、および実施例 3 5 5 の化合物 (0.001g) とをHPLC (SiO₂ カラム、1%酢酸エチル-塩化メチレン (0.01% TFA含有)) により単離した。

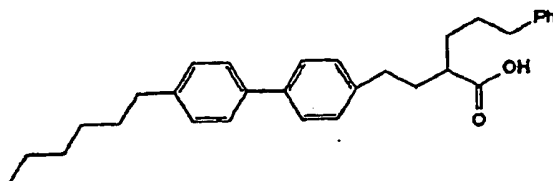
実施例 3 5 3 の化合物: HPLC (溶出、1%酢酸エチル-塩化メチレン (0.01% TFA含有) t_R = 17.6分; MS (FAB-LSIMS) 443 [M+H]⁺

実施例 3 5 4 の化合物: HPLC (溶出、1%酢酸エチル-塩化メチレン (0.01% TFA含有) t_R = 15.5分; MS (FAB-LSIMS) 443 [M+H]⁺

実施例 3 5 5 の化合物: HPLC (溶出、1%酢酸エチル-塩化メチレン (0.01% TFA含有) t_R = 20.6分; MS (FAB-LSIMS) 445 [M+H]⁺



実施例 3 5 6



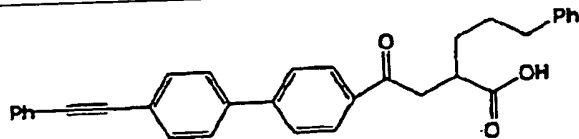
実施例 3 5 7

実施例 3 5 6 および実施例 3 5 7 :

実施例 3 5 3、実施例 3 5 4 および実施例 3 5 5 の化合物の調製についての前記方法からの工程 2 を用いて、実施例 3 5 6 および実施例 3 5 7 の化合物を調製した。

実施例 3 5 6 の化合物：HPLC（溶出、1%酢酸エチル-塩化メチレン（0.0 1% TFA 含有） $t_R = 11.5$ 分；MS（FAB-LSIMS）445[M+H]⁺

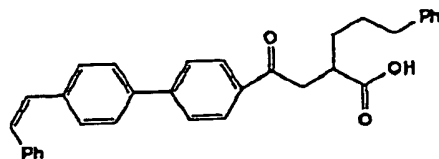
実施例 3 5 7 の化合物：HPLC（溶出、1%酢酸エチル-塩化メチレン（0.0 1% TFA 含有） $t_R = 3.2$ 分；MS（FAB-LSIMS）442[M+H]⁺

実施例 3 5 8 および実施例 3 5 9 :

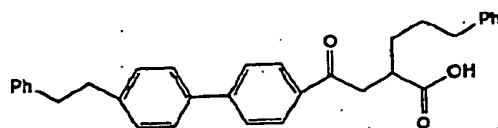
工程 1

実施例 3 5 1 の化合物の調製についての前記方法からの工程 1 を用いて、実施例 3 5 8 および実施例 3 5 9 の化合物の調製のためのフェニルアセチレン出発物

質を調製した。融点、154℃。



実施例 3 5 8



実施例 3 5 9

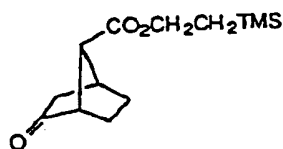
工程 2 - 実施例 3 5 8 および 実施例 3 5 9 の化合物の
調製

実施例 3 5 3、実施例 3 5 4 および 実施例 3 5 5 の化合物の調製についての前記方法からの工程 2 を用いて、実施例 3 5 8 および 実施例 3 5 9 の化合物を調製した。

実施例 3 5 8 の化合物：HPLC（溶出、1%酢酸エチル-塩化メチレン（0.01% TFA 含有） t_R = 13.9 分；MS（FAB-LSIMS）475 $[M+H]^+$

実施例 3 5 9 の化合物：HPLC（溶出、1%酢酸エチル-塩化メチレン（0.01% TFA 含有） t_R = 25.2 分；MS（FAB-LSIMS）477 $[M+H]^+$

実施例 3 6 0：

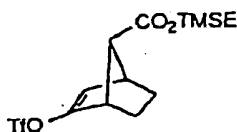


工程 1

CH_2Cl_2 (45mL) 中のエキソ-2-オキシビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボン酸 (3.04g, 19.

7mmol) [この化合物は、Tetrahedron, Vol.37, Suppl., 1981, 411 に記載されたプロトコルを用いて調製した] の溶液を 0℃ まで冷却し、2-(トリメチルシリル

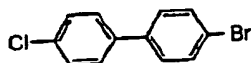
) エタノール (2.7mL, 18.6mmol)、EDC (3.94g, 20.55mmol) およびDMA P (0.11g, 0.9mmol) とで処理した。室温まで加温し、2時間攪拌した後、反応混合物を水でクエンチし、CH₂Cl₂で希釈した。層を分離した後、有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮した。MPLC (0-25% EtOAc/ヘキサン) による精製によって、目標化合物 (3.9g, 78%) を無色オイルとして得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.18(m, 2H), 2.88(m, 2H), 2.76(m, 1H), 2.05(m, 4H), 1.50(m, 2H), 0.99(t, J=8.4Hz, 2H), 0.09(s, 9)。



工程 2

THF中の工程1からのケトン (3.18g, 12.50mmol) および2-[N, N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミノ]-5-クロロピリジン (6.6g, 16.30mmol) との溶液を、-78℃まで冷却し、トルエン中のKHMDsの0.5M溶液 (24mL, 12mmol) で注意深く処理した。添加完了後、溶液を2時間攪拌し、反応混合物を水 (30mL) でクエンチし、室温まで加温し、EtOAc

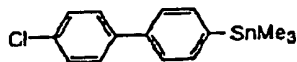
で希釈した。2層を分離した。有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮した。MPLC (0-15% EtOAc/ヘキサン) での精製により、目的化合物 (4.2g, 91%) を無色オイルとして得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 5.75(d, J=4.8Hz, 1H), 4.13(t, J=9.0Hz, 2H), 3.18(m, 2H), 2.62(m, 1H), 1.89(m, 2H), 1.41(t, J=9.3Hz, 1H), 1.23(t, J=9.1Hz, 1H), 0.96(t, J=8.4Hz, 2H), 0.04(s, 9H)。



工程 3

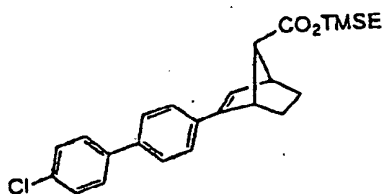
酢酸 (50mL) 中の4-クロロビフェニル (3.0g, 15.9mmol) の溶液を室温にて注意深く臭素 (1.1mL, 20.7mmol) で処理した。反応混合物を4時間加熱、還流

し、室温まで冷却し、混合物が清澄となるまで過剰のプロペンで処理した。溶液を濃厚なスラリーとなるまで濃縮し、 CH_2Cl_2 (50mL) で希釈し、順次、水および2N NaOH で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。EtOAcからの再結晶により精製して、臭化アリール (3.57g, 84%) を白色結晶性固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.57(m, 2H), 7.48(m, 2H), 7.41(m, 4H)。



工程 4

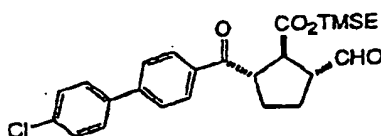
THF (120mL) 中の4-ブロモ-4'-クロロビフェニル (8.0g, 30.0mmol) の溶液を、 -78°C まで冷却し、 $n\text{-BuLi}$ (19.7mL, ヘキサン中の1.0M溶液, 31.5mmol) で注意深く処理した。1時間攪拌した後、混合物をクロロトリメチルスズ (33mL, 1.0M溶液, 33.0mmol) で処理した。さらに30分後、溶液を室温まで加温し、濃縮した。灰色がかった固体を CH_2Cl_2 (300mL) で希釈し、順次、水および飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。MPLC (ヘキサン) により精製してアリールスズ (9.38g, 89%) を白色結晶性固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.62(m, 6H), 7.54(m, 2H), 0.39(s, 9H)。



工程 5

1-メチル-2-ピロリジノン (11.5mL) 中の工程2からのトリフラート (4.2g, 10.89mmol)、 CuI (0.215g, 1.1mmol)、 AsPh_3 (0.339g, 1.1mmol)、 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{MeCN})_2$ (0.215g, 0.56mmol) との溶液を 85°C に予備加熱した油浴に入れた。4分間攪拌した後、工程4からのビフェニルスズ誘導体 (7.3g, 20.7mmol)

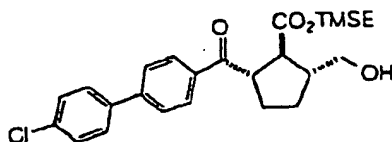
を一度に添加した。混合物を30分間攪拌し、室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。相を分離した後、水層をEtOAcで逆抽出し、合した有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上に吸着させ、MPLC (0-15% EtOAc/ヘキサン) によって精製してカップリングした生成物 (4.0g, 86%) を白色結晶性固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.52(m, 6H), 7.42(m, 2H), 6.40(d, J=3.3Hz, 1H), 4.19(t, J=10.2Hz, 2H), 3.58(m, 1H), 3.23(m, 1H), 2.60(m, 1H), 1.95(m, 2H), 1.20(m, 2H), 1.02(d, J=7.5Hz, 2H), 0.08(s, 9H)。



工程 6

10% MeOH/CH₂Cl₂ (200mL) 中の工程5からのオレフィン体 (3.60g, 8.47mmol) の溶液を、-78℃まで冷却し、反応混合物に直接添加するガスとしてオゾンで処理した (10分間, 1L/分)。TLCで出発物質がないことが確認された後、溶液をアルゴン (15分) でパージし、メチルスルフィド (13mL) で処理し、室温まで加温した。一晚攪拌した後、溶液を濃縮し、残渣を得、これをMPLC (0-15% EtOAc/ヘキサン) によって精製して所望のアルデヒドおよび対応するジメチルア

セタールの混合物を得た。生成混合物をアセトン (45mL) に溶解し、CSA (0.192g, 0.83mmol) および水 (0.3mL, 16.5mmol) で処理した。一晚攪拌した後、溶液を濃縮し、MPLC (0-15% EtOAc/ヘキサン) によって精製して所望のアルデヒド (3.45g, 89%) を無色オイルとして得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.78(d, J=1.8Hz, 1H), 8.05(d, J=6.6Hz, 2H), 7.65(d, J=6.6Hz, 2H), 7.55(d, J=9.0Hz, 2H), 7.44(d, J=9.0Hz, 2H), 4.15(m, 3H), 3.87(t, J=7.2Hz, 1H), 3.15(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.03(m, 1H), 1.86(m, 1H), 1.58(s, 1H), 1.25(t, J=6.9Hz, 1H), 0.93(m, 2H), 0.00(s, 9H)。

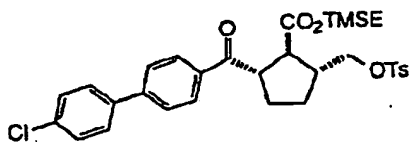


工程 7

THF (6mL) 中の水素化リチウムアルミニウムの溶液 (1.9mL, 1.0M THF) を 3-エチル-3-ペンタノール (0.83mL, 5.77mmol) で処理し、1時間加熱し、温和に還流した。次いで、混合物を室温まで冷却した。

THF (15mL) 中の工程 6 からのアルデヒド中間体 (0.85g, 1.86mmol) の溶液を、-78℃まで冷却し、カニユールを介して THF (前記) 中の L T E P A の前もって調製してある溶液で滴下処理した。添加が完了した後、溶液を -78℃で 4 時間攪拌し、引き続いて、2N HCl

(4.6mL) でクエンチした。反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。MPLC (5-40% EtOAc / ヘキサン) により精製して所望のアルデヒド (0.640g, 75%) を白色結晶性固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05(d, J=8.7Hz, 2H), 7.65(d, J=8.5Hz, 2H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 7.44(d, J=8.4Hz, 2H), 4.15(m, 2H), 3.76(t, J=6.3Hz, 2H), 3.28(t, J=8.7Hz, 1H), 2.48(m, 1H), 2.35(t, J=6Hz, 1H), 2.18(m, 1H), 1.91(m, 2H), 1.57(m, 1H), 1.35(t, J=6.9Hz, 1H), 0.91(m, 2H), -0.01(s, 9H)。



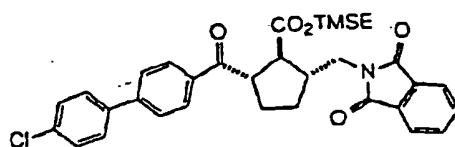
工程 8

CH₂Cl₂ (6mL) 中の工程 7 からのアルコール (0.200g, 0.436mmol) およびトリエチルアミン (0.09mL, 0.65mmol) との溶液を、塩化 p-トルエンスルホン (0.101g, 0.524mmol) および DMA P の結晶とで処理した。混合物を室温で

16時間攪拌し、減圧下で濃縮し、MPLC (0-20% EtOAc/ヘキサン) によって精製してトシラート (tosylate) (0.240g, 89%) を無色オイルとして得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.02(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.82(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.64(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.56

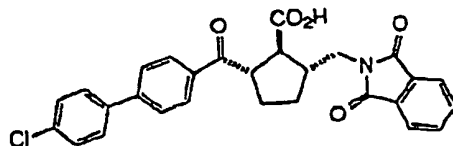
(m, 2H), 7.45(m, 2H), 7.36(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 4.28(m, 1H), 4.10(m, 4H), 3.14(m, 1H), 2.61(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.13(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.56(m, 1H), 0.87(m, 2H), 0.00(s, 9H)。



工程 9

DMF (3mL) 中の工程 8 からのトシラート (0.250g, 0.408mmol)、カリウムフタリイミド (0.232g, 1.23mmol)、18-クラウン-6 (0.341g, 1.29mmol) との溶液を 40℃ まで加熱し、2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を EtOAc および水とで希釈した。相を分離した後、有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。MPLC (3-20% EtOAc/ヘキサン) により精製して所望のフタリイミド (0.187g, 78%) を白色結晶性固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.04(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.86(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=3.0\text{Hz}$, 2H), 7.71(dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=2.7\text{Hz}$, 2H), 7.63(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 7.55(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.44(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.20(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.91(m, 2H), 3.81(m, 1H), 3.33(dd, $J_1=13.5\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.32(dd, $J_1=11.1\text{Hz}$, $J_2=3.9\text{Hz}$, 2H), 2.80(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.94(m, 2H), 1.60(m, 1H), 0.

66(m, 2H), -0.08(s, 9H)。



工程10-実施例360の化合物の調製

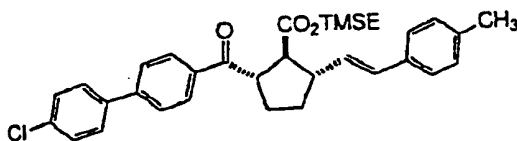
THF (5mL) 中の工程9からのエステル (0.168g, 0.286mmol) の溶液をTB
AF (0.43mL, 0.43mmol) で処理し、引き続いて室温で2時間撹拌した。反応混
合物を2N HClでクエンチし、EtOAcで希釈した。層を分離した後、有機
層を飽和NaCl水溶液で洗浄した。MPLC (0-5% MeOH/CH₂Cl₂) によ
り精製して所望の酸 (0.128g, 92%) を白色結晶性固体として得た。融点、203-
205℃。

実施例361および実施例362：

エタノール/ヘキサン混合液を溶離剤として用い、ChiralcelTM AS HPLCカラム
にて、実施例360の化合物（ラセミ化合物）を最も活性の高い化合物（実施例
361）および最も活性の低い化合物（実施例362）のエナンチオマーに分離
した。

実施例361：[α]_D +44° (c0.3, CHCl₃)

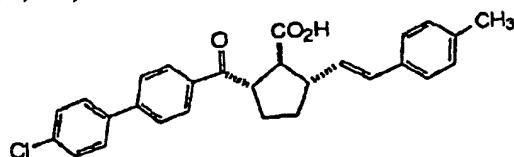
実施例363：



工程1

THF (2.5mL) 中の臭化4-メチルベンジルトリフェニルホスフィンの溶液
を-78℃に冷却し、n-BuLi (0.13mL, ヘキサン中の1.6M溶液) で処理した。3
0分間撹拌した後、THF (1.5mL) 中の実施例360の工程6からのアルデヒ
ド中間体 (0.112g, 0.245mmol) の溶液を添加し、混合物を3時間にわたって室
温に加温した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を飽和

NaCl水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (0-10% EtOAc/ヘキサン) により精製して所望のオレフィン (0.022g, 16%) を白色結晶性固体として得た。TLC : Rf 0.22 (シリカ, 10% EtOAc/ヘキサン)。

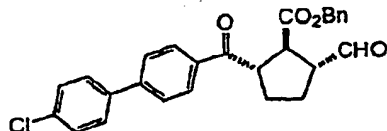


工程2-実施例363の化合物の調製

実施例360工程10の中間体の脱保護について記載したのと同じのプロトコルを用い、工程1からの2-(トリメチルシリル)エチルエステルの脱保護を行った。

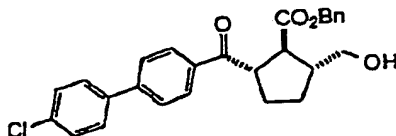
融点、213℃。

実施例364:



工程1

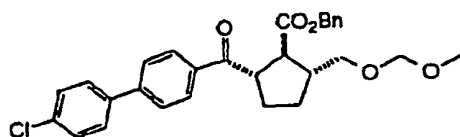
対応する2-トリメチルシリルエステル中間体 (実施例360、工程1-6) について記載したのと同様してベンジルエステルを調製した。この場合に、工程1の2-トリメチルシリルエタノールの代わりにベンジルアルコールを用いた。



工程2

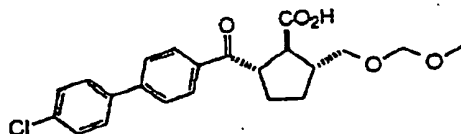
対応する2-(トリメチルシリル)エタノール中間体 (実施例360、工程7

) について記載したのと同じのプロトコルを用い、工程1からの中間体の還元を行った。



工程3

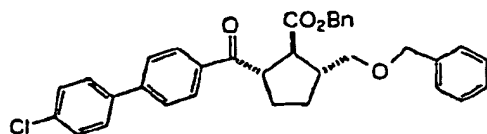
CH_2Cl_2 (2mL) 中の工程2からの中間体 (0.025g, 0.0557mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.03mL, 0.167mmol) との溶液をクロロメチルメチルエーテル (0.01mL, 0.11mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (3-20% EtOAc/ヘキサン) によって濃縮した反応混合物を精製し、所望のエーテル (0.025g, 91%) を得た。Rf: 0.16 (シリカ, 25% EtOAc/ヘキサン)。



工程4-実施例364

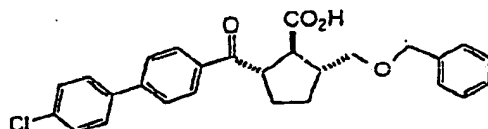
THF (0.5mL) およびエタノール (0.4mL) 中の工程3からの中間体のベンジルエステル (0.023g, 0.047mmol) の溶液をNaOH溶液 (0.19mL, 0.5g/10mL水) で処理した。1.5時間室温で攪拌した後、混合物をEtOAcで希釈し、2N HCl水溶液 (0.6mL) でクエンチした。有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濃縮した。残った残渣をジエチルエーテルおよびヘキサンとから結晶化させて所望の酸 (0.017g, 90%) を得た。融点、89-90°C。

実施例365:



工程 1

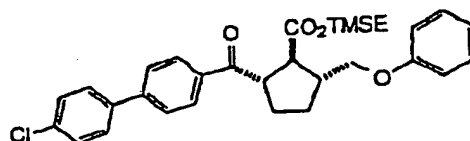
CH_2Cl_2 (1mL) およびシクロヘキサン (2mL) 中の実施例 364、工程 2 からの中間体 (0.150g, 0.334mmol) の溶液を、ベンジル 2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート (0.068mL, 0.37mmol) および $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ($7\mu\text{l}$) とで処理した。30 分間攪拌した後、固体の NaHCO_3 を添加し、溶液を CH_2Cl_2 で希釈した。シリカゲルの短いパッドを通す濾過の後、溶液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0-15% EtOAc /ヘキサン) により精製して所望の化合物を低収率で得た。Rf : 0.39 (25% EtOAc /ヘキサン)。



工程 2 - 実施例 365 の調製

実施例 364 の工程 4 で記載したのと同じのプロトコルを用い、工程 1 からのベンジルエステル中間体の脱保護を行った。融点、157-158°C。

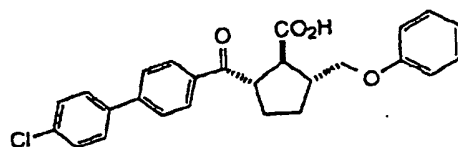
実施例 366 :



工程 1

THF 中の実施例 360、工程 7 からのアルコール (0.054g, 0.118mmol)、フェノール (0.015g, 0.159mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.069g, 0.263mmol) との溶液を、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.04mL, 0.254mmol)

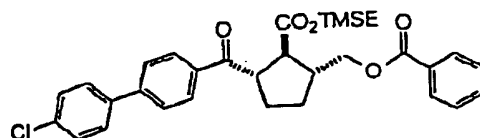
で処理し、室温で24時間撹拌した。反応混合物を濃縮した後、残った残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0-10% EtOAc/ヘキサン) により精製して所望のフェノール (0.031g, 52%) を得た。R_f: 0.41 (シリカ, 15% EtOAc/ヘキサン)。



工程2-実施例366の化合物の調製

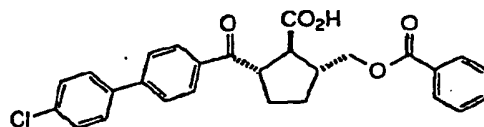
実施例360の工程10に記載したのと同じのプロトコルを用い、工程1からの2-(トリメチルシリル)エタノールエステルの脱保護を行った。融点、189-190℃。

実施例367:



工程1

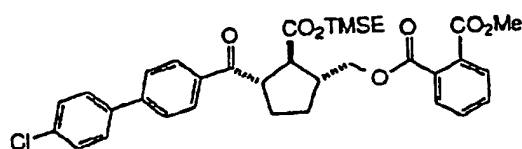
CH₂Cl₂ (2mL) 中の実施例360の工程7からのアルコール (0.040g, 0.087mmol) およびトリエチルアミン (0.02mL, 0.144mmol) との溶液を塩化ベンゾイル (0.015mL, 0.129mmol) およびDMA P (1mg) とで処理した。室温で5時間撹拌した後、溶液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0-15% EtOAc/ヘキサン) により精製して所望のエステル (0.044g, 92%) を得た。R_f: 0.4 (シリカ, 25% EtOAc/ヘキサン)。



工程2-実施例367の化合物の調製

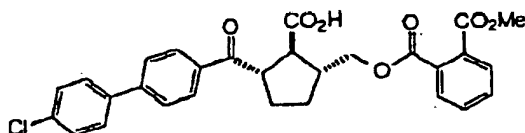
実施例360の工程10について記載したのと同じのプロトコルを用い、工程1からの2-(トリメチルシリル)エタノールエステル中間体の脱保護を行った。融点、166-167℃。

実施例368:



工程1

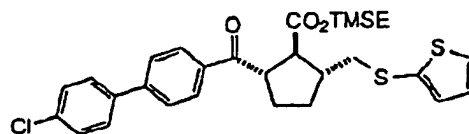
CH_2Cl_2 (2mL) 中の実施例360、工程7からのアルコール (0.039g, 0.085mmol)、モノメチルフタレート (0.032g, 0.172mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオダイド (0.033g, 0.172mmol) およびN,N-ジメチルアミノピリジン (0.005g, 0.04mmol) との溶液を室温で32時間攪拌した。反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0-20% EtOAc/ヘキサン) により精製して所望のエステル (0.039g, 74%) を得た。Rf: 0.35 (シリカ, 30% EtOAc/ヘキサン)。



工程2-実施例368の化合物の調製

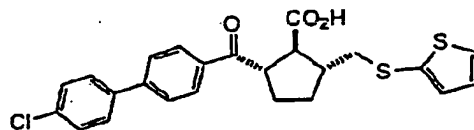
実施例360の工程10について記載したのと同じのプロトコルを用い、工程1からの2-(トリメチルシリル)エタノールエステル中間体の脱保護を行った。融点、102-104℃。

実施例369:



工程 1

THF (1mL) 中の水素化ナトリウム (0.0093g, 0.368mmol) の懸濁液を 2-メルカプトチオフェン (0.062g, 0.534mmol) で処理した。30 分間攪拌した後、DMF (0.03mL) 中の実施例 360、工程 8 からのトシラート (0.05g, 0.082mmol) の溶液を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0-5% EtOAc /ヘキサン) により精製して所望の生成物 (0.037g, 12%) を得た。R_f: 0.21 (シリカ, 10% EtOAc /ヘキサン)。

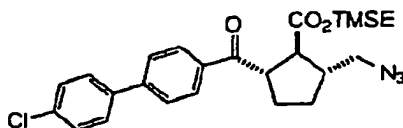


工程 2 - 実施例 369 の化合物の調製

実施例 360 の工程 10 について記載したのと同じのプロトコルを用い、工程 1 からの 2- (トリメチルシリ

ル) エタノールエステル中間体の脱保護を行った。融点、184℃。

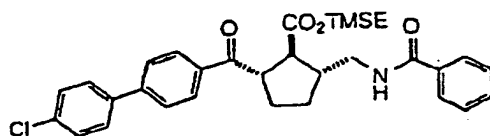
実施例 370 :



工程 1

DMF (3mL) 中の実施例 360、工程 8 からのトシラート (0.5g, 0.82mmol)

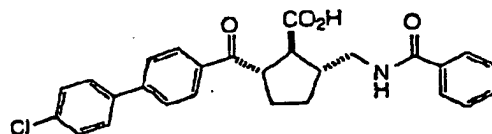
) の溶液をアジ化ナトリウム (0.160g, 2.5mmol) で処理した。室温で24時間攪拌した後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、MPLC (0-10% EtOAc/ヘキサン) により精製して所望のアジド (0.341g, 86%) を得た。Rf : 0.22 (シリカ, 10% EtOAc/ヘキサン)。



工程 2

THF (1mL) 中の工程 1 からのアジド (0.49g, 0.101mmol) の溶液をトリフェニルホスフィン (0.030g, 0.114mmol) および水 (0.015mL) とで処理した。6時間70

℃に加熱した後、混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥した。得られた溶液を減圧下で濃縮し、 CH_2Cl_2 に再溶解した。混合物を塩化ベンゾイル (0.03mL, 0.258mmol) で処理し、室温で24時間攪拌した。溶液を濃縮した後、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (5-35% EtOAc/ヘキサン) により精製して所望の化合物 (0.025g, 44%) を得た。Rf : 0.15 (シリカ, 30% EtOAc/ヘキサン)。



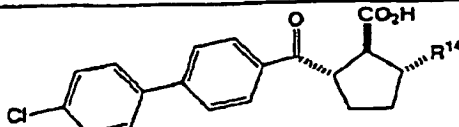
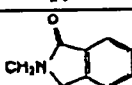
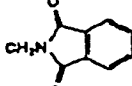
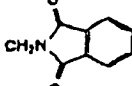
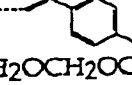
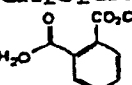
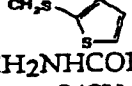
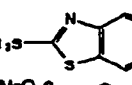
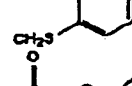
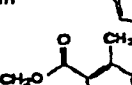

工程 3 - 実施例 370 の化合物の調製

実施例 16-7387 の工程 3 に記載したのと同じのプロトコルを用い、工程 1 からの 2- (トリメチルシリル) エタノールエステル中間体の脱保護を行った。融点、204-206℃。

実施例 360 - 370 の化合物の調製についての前記方法を用いて、以下の一

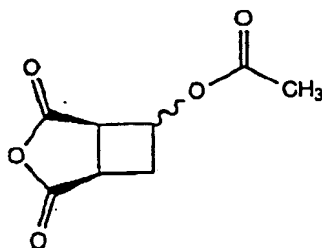
連のビフェニル含有生成物 (表 XXV) を調製した。

表 XXV

			
実施例	R ¹⁴	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
360		ラセミ化合物	203-205
361		(+)	[α] _D +48 (CHCl ₃)
362		(-)	
363		ラセミ化合物	213
364	CH ₂ OCH ₂ OCH ₃	ラセミ化合物	89-90
365	CH ₂ OCH ₂ Ph	ラセミ化合物	157-158
366	CH ₂ OPh	ラセミ化合物	189-190
367	CH ₂ O ₂ CPh	ラセミ化合物	166-167
368		ラセミ化合物	102-104
369		ラセミ化合物	184
370	CH ₂ NHCOPh	ラセミ化合物	204-206
371	CH ₂ OCH ₂ O(CH ₂) ₂ OMe	ラセミ化合物	107-108
372	CH ₂ SCH ₂ Ph	ラセミ化合物	145-146
373	CH ₂ SPh	ラセミ化合物	173-175
374	CH ₂ SCH ₂ CH ₂ CH ₃	ラセミ化合物	163-165
375		ラセミ化合物	195-196
376		ラセミ化合物	146-147
377		ラセミ化合物	136-137
378		ラセミ化合物	152-154

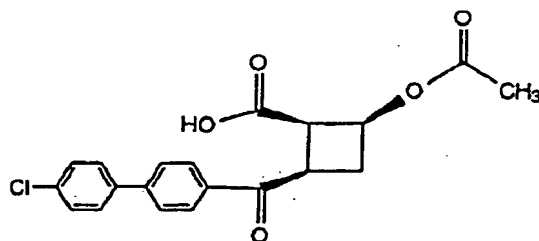
379		ラセミ化合物	150-151
380		ラセミ化合物	145
381		ラセミ化合物	146-148
382		ラセミ化合物	162-164
383		ラセミ化合物	
384		ラセミ化合物	180-183
385		ラセミ化合物	203-204
386		ラセミ化合物	178-179
387		ラセミ化合物	247-248
388		ラセミ化合物	215-217
389		ラセミ化合物	191-192
390		ラセミ化合物	201-203
391		ラセミ化合物	257-258
392		ラセミ化合物	220-223

実施例 393 および 実施例 394 :

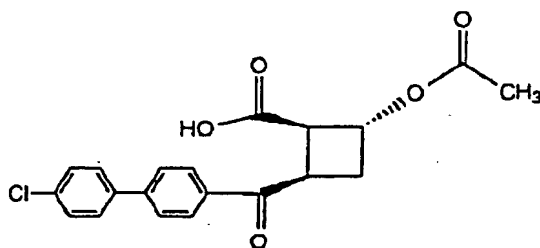


工程 1

CH₃CN 120mL中の無水マレイン酸 (3.99g, 0.041mmol) および酢酸ビニル (6ml, 0.065mmol) との溶液をアルゴン下で24時間、レイオネット (Rayonet) 装置中で照射した。反応混合物を濃縮し、クーゲルローア (Kugelrohr) 上に置いて残存する無水マレイン酸を除去した。粗製の茶色オイル (2.03g) をさらに精製することなく次の工程で用いた。¹H NMR (CDCl₃) はシスおよびトランスのアセテート基の混合物を示していた (s, d 2.03および1.96ppm)。



実施例 3 9 3

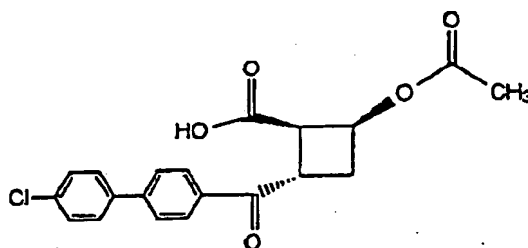


実施例 3 9 4

工程 2 - 実施例 3 9 3 および実施例 3 9 4 の化合物の
調製

無水物 (2.00g, 10.60mmol) および 4-クロロビフェニル (2.00g, 10.60mmol) の溶液を 50mL の CH₂Cl₂ にアルゴン下で溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。三塩化アルミニウム (4.03g, 32.25mmol) を一度に添加し、反応物を雰囲気下

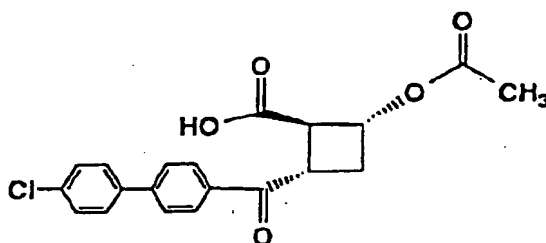
の温度まで加温した。21時間後、反応物を冷却した10% HClでクエンチし、CH₂Cl₂層を排出した。水層をEtOAcで抽出し、合した有機物を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮した。主生成物、実施例393の化合物(953mg)を粗生成物からEtOAc-ヘキサンを用いて結晶化した(融点、202-204℃、分解)。もう1つの異性体、実施例384の化合物(116mg)を濾液からEtOAc-ヘキサンで結晶化した(融点、189-190℃)。



実施例 3 9 5

実施例 3 9 5 :

アルゴン下で、5mL THF中に実施例393の化合物(252mg, 0.680mmol)を溶解した。DBUを添加し(0.15mL, 1.003mmol)、24時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、次いで、10% HCl、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濃縮した粗製物質をEtOAc-ヘキサンで結晶化して実施例395の化合物117mgを得た。融点、197-199℃(分解)。

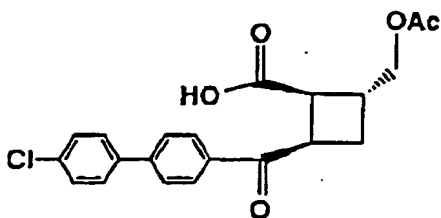


実施例 3 9 6

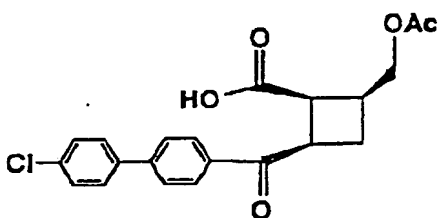
実施例 3 9 6 :

実施例395の化合物の調製についての手法を用い、実施例396の化合物を実施例394の化合物から調製

した。融点、151-152.5℃。



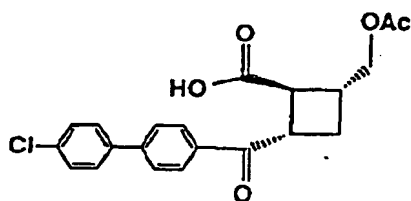
実施例 3 9 7



実施例 3 9 8

実施例 3 9 7 および実施例 3 9 8 :

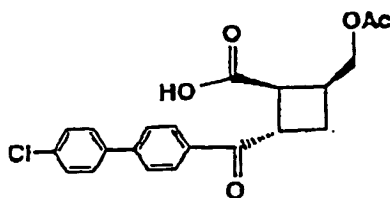
これらの実施例の化合物は、酢酸ビニルの代わりに酢酸アリルを用いる以外は実施例 3 9 3 および実施例 3 9 4 と同様にして調製した。EtOAc-ヘキサンを溶媒として用い、実施例 3 9 7 の化合物を粗生成物から結晶化した。異性体、実施例 3 9 8 の化合物は HPLC によって母液から単離した。



実施例 3 9 9

実施例 3 9 9 :

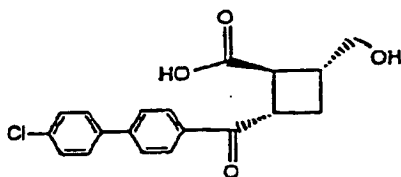
実施例 3 9 9 は、実施例 3 9 5 の化合物の調製についての手法を用い、実施例 3 9 7 の化合物から調製した。MS (FAB) $M^+ = 387$



実施例 4 0 0

実施例 4 0 0 :

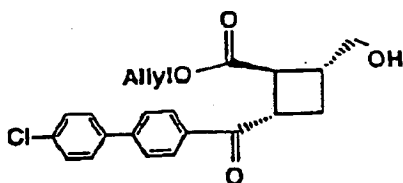
実施例 4 0 0 は、実施例 3 9 5 の化合物の調製についての手法を用い、実施例 3 9 8 の化合物から調製した。



実施例 4 0 1

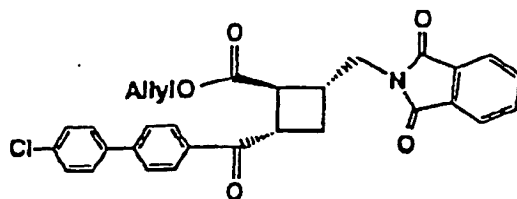
実施例 4 0 1 :

本化合物は、実施例 3 9 9 の化合物のアセート基を K_2CO_3 -MeOH で除去し、続いて（脱ブロックの間に形成された）メチルエステルを MeOH-水中の LiOH で加水分解することによって調製した。

実施例 4 0 2 :

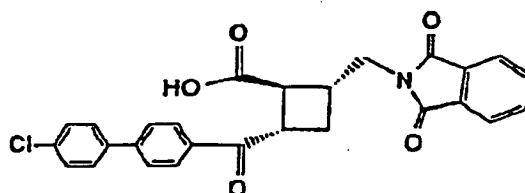
工程 1

本エステルは、アリルアルコールおよび触媒量の濃硫酸での処理によって実施例 4 0 1 の化合物から調製した。



工程 2

このフタルイミド誘導体は、実施例 360、工程 9 の一般的手法で用いた試薬と共に工程 1 の生成物とから調製した。

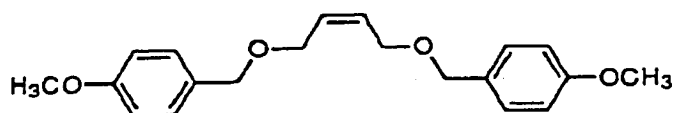


実施例 402

工程 3 - 実施例 402 の化合物の調製

実施例 402 の化合物は、実施例 267、工程 4 の手法を用いて工程 2 の生成物から調製した。

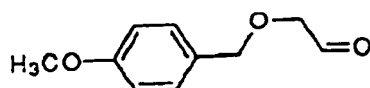
実施例 403 :



工程 1

無水DMF 170mL中の95% NaH (8.17g, 0.34mol) のスラリーに無水DMF 110mL中の1, 4-ジヒドロキシー-2-ブテン (10.00g, 0.11mmol) を30分間にわたって添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、0℃まで冷却し、無水DMF中の塩化4-メトキシベンジル (37.33g, 0.24mol) の溶液を20分間にわたって添加した。そのとき激しいガスの発生が観察された。反応混合物を0℃で15分間、室温で30分間攪拌し、次いで、0℃まで冷却し、100mLの水の滴下することによりクエンチした。混合物を室温で15分間激しく攪拌し、次いで、400mLのEtOAcで希釈した。水層を2×400mLのEtOAcで抽

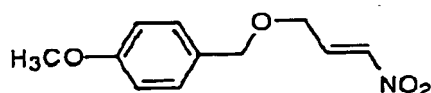
出した。合した有機層を飽和NaCl溶液で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(11cm×6.5cm シリカゲル:ヘキサン、次いで20% EtOAc-ヘキサン)によって精製して該アルケン34.94g(94%)を無色オイルとして得た。TLC Rf(30% EtOAc-ヘキサン) 0.47。



工程 2

該アルケン(5.00g, 15mmol)をジオキサン225mL、水60mLおよび2N 硫酸15mLの混合液に溶解した。四酸化オスミウムを添加し、溶液を10分間攪拌した。NaIO₄

(13.00g, 60mmol)を10分間にわたって少量ずつ添加した。これに2N 硫酸15mLを添加し、混合物を5時間攪拌したところ、白色固体が生じた。このスラリーに250mLの水を添加して清澄に溶液を得、次いでこれをEt₂O(6×250mL)で抽出した。有機層を合し、飽和NaCl溶液で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(150gシリカゲル; 30% EtOAc-ヘキサン)により精製して該アルデヒド4.69g(85%)を無色オイルとして得た。TLC Rf(30% EtOAc-ヘキサン) 0.25。



工程 3

新たに蒸留したTHF(65mL)および無水t-BuOH(65mL)との混合液中の0℃の該アルデヒド(5.44g, 30mmol)溶液に、ニトロメタン(5.53g, 91mmol)およびKOt-Bu(0.34g, 3mmol)とを添加した。混合物を4時間攪拌し、次いで、200mLのEt₂Oで希釈し、2×50mLのNH₄Clで洗浄した。合した水層を100mLのEt₂Oで逆抽出した。有機層を合し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。

得られた粗製ニトロアルコールを160mLの新たに蒸留した CH_2Cl_2 に溶解し、0℃まで冷却した。塩化メタンスルホニル (2.3mL, 30mmol) を添加し、6分間攪拌した。

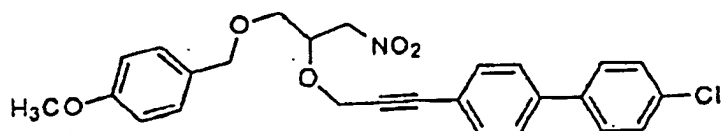
新たに蒸留したトリエチルアミン (8.4mL, 61mmol) を添加し、15分間攪拌した。0℃で、25mLの飽和 NH_4Cl 溶液の添加によって反応をクエンチした。混合物を300mLの CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を50mLの飽和 NH_4Cl 溶液で洗浄した。合した水層を100mLの CH_2Cl_2 で逆抽出した。合した有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (150gシリカゲル, 20% EtOAc -ヘキサン) により精製して該ニトロアルケン5.56g (82%) を無色オイルとして得た。TLC R_f (20% EtOAc -ヘキサン) 0.36。



工程 4

新たに蒸留したトリエチルアミン1500mL中のプロパルギルアルコール (3.14g, 56mmol)、1-ブロモ-4-(4'-クロロフェニル)ベンゼン (10.00g, 37.3mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.19g, 0.3mmol)、トリフェニルホスフィン (0.37g, 1.4mmol) およびヨウ化第一銅 (0.37g, 1.9mmol) との混合物を16時間加熱、還流した。さらに塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.19g, 0.3mmol)、トリフェニルホスフィン (0.37g, 1.4mmol) およびヨウ化第一銅 (0.37g, 1.9mmol) とを添加し、混合物

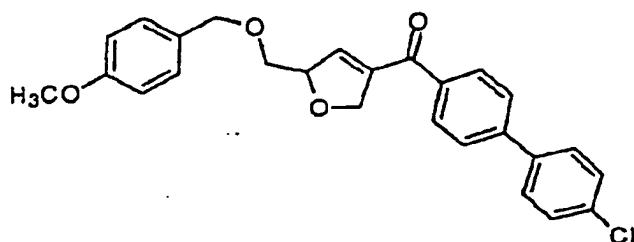
をさらに7時間加熱、還流した。混合物を室温まで冷却し、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (11cm×11cmシリカゲル; CH_2Cl_2)、および再結晶 (EtOAc -ヘキサン混合液から) によって精製してビフェニルアルコール7.32g (80%) を黄色味がかった固体として得た。TLC R_f (CH_2Cl_2) 0.48。



工程 5

蒸留したTHF 50mL中の95%NaH (0.72g, 30mmol)のスラリーに、蒸留THF 200mL中の該ビフェニル-アルコール (7.31g, 30mmol) を添加した。混合物を1時間攪拌し、次いで、 -40°C まで冷却した。蒸留THF 50mL中の該ニトロアルケン (3.36g, 15mmol) を10分間にわたって滴下した。混合物を 0°C まで加温し、次いで、100mLの1N HClの添加によってクエンチした。得られた混合物を $3 \times 250\text{mL}$ のEtOAcで抽出した。有機層を合し、飽和NaHCO₃溶液および水の1:1の混合液、飽和NaCl溶液で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (150gシリカゲル, CH₂Cl₂; および150gシリカゲル, 60% CH₂Cl₂-ヘキサン) により精製してミカエル-付加体4.05g

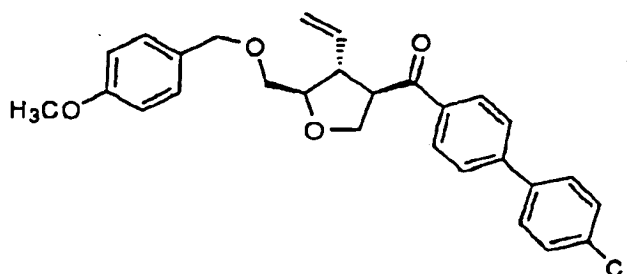
(58%) を黄色オイルとして得た。TLC R_f (80% CH₂Cl₂-ヘキサン) 0.36。



工程 6

無水トルエン14mL中のミカエル-付加体 (2.81g, 6.0mmol) の溶液に、10mLの無水トルエン中の新たに蒸留したTMSCl (1.97g, 18.0mmol) および新たに蒸留したEt₃N (1.83g, 18.0mmol) とのスラリーを添加した。混合物を1時間攪拌し、次いで、15mLのTHFおよび13mLの10% HClとを添加した。混合物を激しく1.5時間攪拌し、次いで、EtOAc ($3 \times 100\text{mL}$) で抽出した。有機層

を合し、飽和NaCl溶液で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(100gシリカゲル; 2% $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)により精製して該ジヒドロフラン1.42g (54%)を黄色固体として得た。TLC Rf (5% $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 0.46。

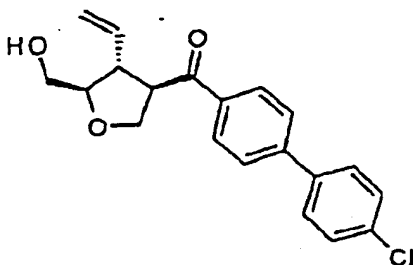


工程 7

新たに蒸留した Et_2O の15mL中のテトラビニルスズ (289mg, 1.3mmol) の0℃の溶液に1.43M メチルリチウム (2.6mL, 3.7mmol) を15分間にわたって滴下した。混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、-78℃まで冷却した。シアン化第一銅 (228mg, 2.5mmol) を一度に添加した。混合物を-30℃までに75分間にわたって加温し、-30℃で45分間攪拌した。新たに蒸留した Et_2O の24mL中の該ジヒドロフラン (390mg, 0.9mmol) の溶液を15分間にわたって滴下し、得られた混合物を-30℃で45分間にわたって攪拌した。温度を-25℃未満に保ちながら、10mLの飽和 NH_4Cl 溶液および10mLの水との混合物をゆっくりと添加した。反応混合物は茶色となった。混合物を15℃まで加温し、セライトのバッドを通して濾過した。セライトを50mLの水および100mLの EtOAc とで洗浄した。濾液の二層を分離し、青色の水層を100mLの EtOAc で洗浄した。有機層を合し、飽和NaCl溶液で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。粗生成物の ^1H NMRスペクトルは、

7:3の比率で2つの異性体(トランス-トランスおよびトランス-シス)の存在を示していた。粗製混合物をクロマトグラフィー(15gシリカゲル; 3% $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)によって精製して、黄色オイルとして主たるビニルテトラヒド

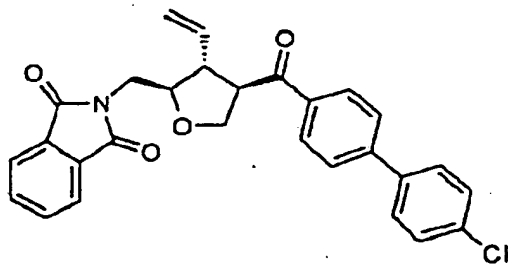
ロフラン異性体 222 mg と、黄色オイルとして 2 つのビニルテトラヒドロフラン異性体の混合物 120 mg とを得た (合した収率は 82%)。主たる異性体、TLC R_f (5% EtOAc-CH₂Cl₂) 0.49; 少量の異性体、TLC R_f (5% EtOAc-CH₂Cl₂) 0.38。



工程 8

CH₂Cl₂ の 16 mL 中のトランス-トランス-ビニル異性体 (874 mg, 1.9 mmol) の溶液に水 0.8 mL および DDQ (643 mg, 2.8 mmol) とを添加した。混合物を 40 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、150 mL の CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を 50 mL の飽和 NaHCO₃ 溶液、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。粗製混合物をクロマトグラフィー (30 g シリカゲル; 10% EtOAc-CH₂Cl₂) により精製してビドロ

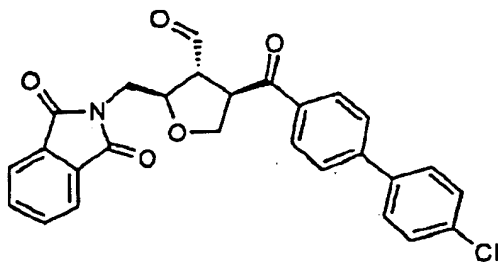
キシメチル類似体 534 g (83%) を白色固体として得た。TLC R_f (10% EtOAc-CH₂Cl₂) 0.30。



工程 9

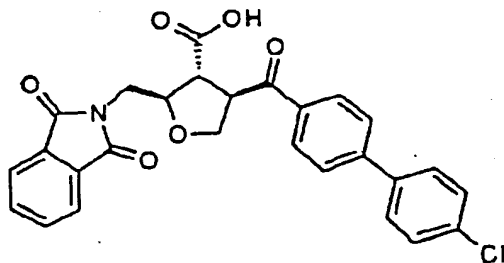
18 mL の新たに蒸留した THF 中のビドロキシメチル類似体 (303 mg, 0.88 mmol) の 0 °C の溶液に、トリフェニルホスフィン (324 mg, 1.24 mmol)、フタルイミ

ド (182mg, 1.24mmol) およびDEAD (215mg, 1.24mmol) とを添加した。混合物を室温まで加温し、1時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗製混合物をクロマトグラフィー (50gシリカゲル, 2% EtOAc-CH₂Cl₂) により精製してフタルイミド-類似体266mg (64%) を白色固体として得た。TLC R_f (5% EtOAc-CH₂Cl₂) 0.71。



工程10

5mLのCH₂Cl₂中の該フタルイミド-類似体 (262mg, 0.55mmol) の-78℃の溶液に酸素を15分間通気した。オゾンを経、溶液が灰色-青色に変わるまで (5分間) 混合物に通気した。再度、青色が消えるまで酸素を溶液に通気し、次いで、混合物をアルゴンでバージした。トリフェニルホスフィン (288mg, 1.10mmol) を添加し、混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。粗製混合物をクロマトグラフィー (40gシリカゲル; 2% EtOAc-CH₂Cl₂ 溶出) により精製してアルデヒド265mg (100%) を白色固体として得た。TLC R_f (5% EtOAc-CH₂Cl₂) 0.35。



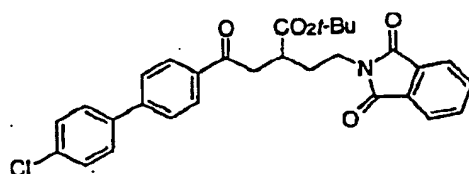
工程11-実施例403の化合物の調製

アセトン5mL中の該アルデヒド (50mg, 0.11mmol) の0℃の溶液に、ジョーンズ試薬を深黄色が消えなくなるまで添加した。混合物を5分間攪拌し、次いで、

2 mLのイソプロパノールの添加によってクエンチした。得られた混合物を室温で10分間攪拌し、緑色に変化したので、次いで真空中で濃縮した。粗製混合物をクロマトグラフ

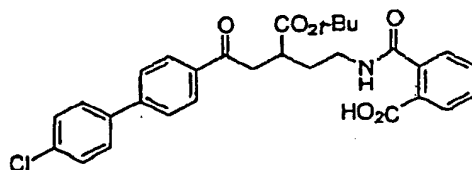
ィー (10gシリカゲル; 3% MeOH-0.5% AcOH-EtOAc 溶出) により精製して実施例403の化合物44mg (85%) を白色固体として得た。融点、113-114℃。

実施例404:



工程1

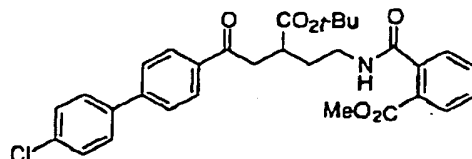
乾燥THF (397mL) 中の実施例267の化合物の溶液にシクロヘキサン (93mL) 中のtert-ブチル トリクロロアセトイミデート (23.0mL, 86.0mmol) の溶液、続いてBF₃・Et₂O (1.76mL, 14.3mmol) を添加した。混合物を室温で18時間攪拌し、しかる後、NaHCO₃ (~5g) を添加して反応をクエンチした。得られたスラリーを濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗製固体をCH₂Cl₂ (500mL) および水 (500mL) 間に分配した。有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) し、減圧下で濃縮した。得られた固体を再結晶し (EtOAc/ヘキサン) て、白色固体 (11.4g, 51%) を得た。TLC (25% EtOAc/ヘキサン) R_f 0.73。



工程2

無水EtOH (3.8mL) 中の工程1の生成物 (0.20g, 0.38mmol) の混合物に、

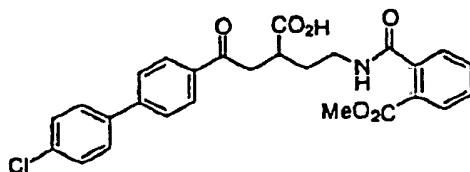
1M NaOH溶液 (0.8mL, 0.8mmol) を添加した。得られたスラリーを室温で6時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をEtOAc (10mL) および水 (10mL) 間に分配した。水層を10%塩酸水溶液 (10mL) で酸性化し、EtOAc (3×10mL) で抽出した。有機相を飽和NaCl溶液 (10mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮して白色固体 (0.13g, 62%) を得た。TLC (10% MeOH/CH₂Cl₂) R_f 0.38。



工程 3

Et₂O (50mL) 中の工程 2 の生成物 (0.12g, 0.23mmol) の溶液に、ジエチルエーテル中のジアゾメタンの溶液を黄色の色が消えなくなるまで添加し、次いで、過剰のジアゾメタンを氷酢酸 (~5mL) でクエンチした。得られた溶液をEtOAc (50mL) で希釈し、水 (50mL) お

よび飽和NaCl溶液 (50mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮して黄色固体を得、これをロータリークロマトグラフィー (SiO₂, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂) を用いて精製して無色オイル (0.10g, 82%) を得た。TLC (50% EtOAc/ヘキサン) R_f 0.49。



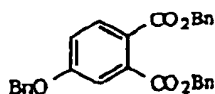
実施例 404

工程 4 - 実施例 404 の化合物の調製

ジオキサン中のHClの溶液 (8.0mL, 4M, 32mmol) 中の工程 3 の生成物 (0.1g, 0.20mmol) の混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣をEtOAc (100mL) および水 (100mL) 間に分配した。有機相を飽

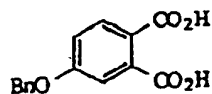
和NaCl溶液(50mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮して半固体を得、これをロータリークロマトグラフィー(SiO₂, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂)を用いて精製して淡黄色固体(82mg, 82%)を得た。HRMS C₂₇H₂₅ClNO₆ (M⁺+H)として計算値:494.1370。実測値:494.1365。

実施例 4.05 :



工程 1

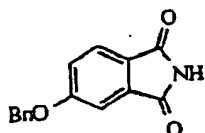
アセトン(100mL)および水(50mL)中の4-ヒドロキシフタル酸(3.50g, 19.2mmol)およびK₂CO₃(23.9g, 173mmol)とを室温で15分間攪拌した。臭化ベンジル(20.6mL, 173mmol)を添加し、混合物を還流下で3日間加熱した。真空蒸留(45-50℃/1.1mm)により残存するベンジルアルコールを除去し、蒸留残渣をグラジエントフラッシュクロマトグラフィー(10-30% 酢酸エチル:ヘキサン)によって精製してジベンジル 4-ベンジロキシフタレート(7.20g, 83%)を淡黄色オイルとして得た。TLC R_f 0.65 (25% 酢酸エチル:ヘキサン)。



工程 2

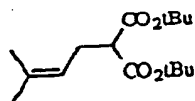
THF(60mL)中の工程1からのジエステル(7.20g, 15.5mmol)および水(60mL)中のLiOH·H₂O(2.00g, 47.7mmol)とを室温で4日間混合した。真空中でTHFを除去し、塩基性層をジエチルエーテルで(2回)洗浄した。溶液を濃塩酸でpH3に酸性化し、無色沈殿を濾過し、真空中で乾燥して4-ベンジロキシフタル酸(3.1g, 73%)を無色固体として得た。TLC R_f

0.15 (50% 酢酸エチル:ヘキサン)。



工程 3

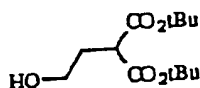
氷酢酸 (40mL) 中の工程 2 の生成物 (3.00g, 11.0mmol) に尿素 (1.32g, 22mmol) を添加し、3.5時間140℃まで加熱した。溶液を室温に冷却し、希炭酸水素ナトリウム溶液にゆっくりと添加した。得られた沈殿を収集し、アセトンに溶解し、濾過し、真空中で乾燥して4-ベンジルオキシフタルイミド (1.98g, 71%) を灰色がかった白色固体として得た。TLC R_f 0.90 (50% 酢酸エチル:ヘキサン)。



工程 4

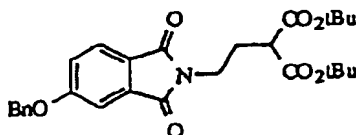
乾燥THF (90mL) 中のNaH (1.69g, 67.0mmol) の懸濁液を0℃に冷却し、アルゴン下に置いた。マロン酸ジ-tert-ブチル (15.0mL, 67.0mmol) を10分間わたって滴下し、次いで、室温で20分間攪拌した。3,3-ジメチルアリルプロミド (7.43mL, 63.6mmol) を5分間にわたって添加し、室温で18時間攪拌した。反応混合

物を濃縮してスラリーとし、酢酸エチルおよび水の間に分配した。水層を酢酸エチルで洗浄し、次いで、合した有機抽出物を10% HCl、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮してオレンジ色オイル (19.71g, >100% 粗製) を得た。粗生成物を15cmのシリカプラグを通し、30% 酢酸エチル:ヘキサンを用いて洗浄し、真空中で乾燥して黄色オイル (19.37g, >100%) を得た。TLC R_f 0.60 (20% 酢酸エチル:ヘキサン)。

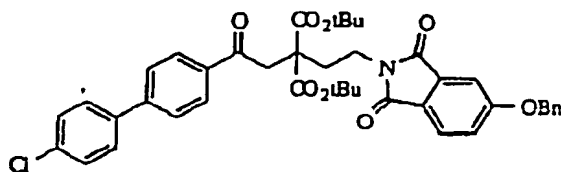


ジクロロメタン (240mL) およびメタノール (60mL) 中の工程 4 からの粗製オレフィン (17.4g, 61.2mmol) の溶液を、 -78°C まで冷却し、酸素ガスで 10 分間パージした。オゾンガスを青色の色が残るまで、約 90 分間溶液に通気した。次いで、溶液が再度無色となるまで、溶液を約 10 分間酸素で、および約 20 分間アルゴンでパージした。 NaBH_4 (2.31g, 61.2mmol) を一度に添加し、混合物を一晩攪拌して室温まで加温した。混合物を濃縮し、ジクロロメタンに再度溶解し、水、10% HCl (二回)、塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して無色オイル (13.71g, 86%粗製) を得た。グラジエントフラッシュクロマトグラフィー (15/15/70-25/25/50 酢酸エチル:ジクロロメタン:ヘキサン) によ

って粗製物質4.00gを精製して、2-ヒドロキシエチルマロン酸ジ-tert-ブチル (2.42g, 52%) を無色オイルとして得た。TLC Rf 0.25 (25% 酢酸エチル:ヘキサン)。

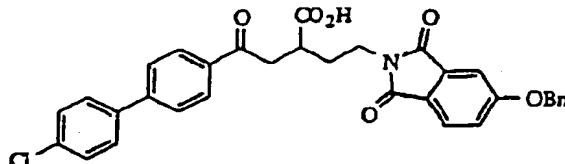


工程 3 からのイミド (1.56g, 6.15mmol)、工程 5 からの 2-ヒドロキシエチルマロン酸ジ-tert-ブチル (1.60g, 6.15mmol) および PPh₃ (1.61g, 6.15mmol) とを乾燥 THF (100mL) に溶解し、ジエチルアゾジカルボキシレート (97.0mL, 6.15mmol) で滴下処理した。溶液をアルゴン下、室温で 6 日間攪拌し、次いで、シリカに吸着させた。フラッシュクロマトグラフィー (5/5/90-30/30/70 酢酸エチル:ジクロロメタン:ヘキサン) による精製によって、回収されたイミド (1.03g) および 2-(4-ベンゾイルオキシフタルイミド)エチルマロン酸ジ-tert-ブチル (799mg, 26%) とを得た。TLC R_f 0.75 (1:1:2 酢酸エチル:ジクロロメタン:ヘキサン)。



工程 7

乾燥THF (30mL) 中の工程 6 からのマロネート (2.33g, 4.70mmol) の溶液を、アルゴン下でTHF (10mL) 中のNaH (112mg, 4.70mmol) の懸濁液に滴下し、清澄な溶液となるまで攪拌した。実施例 114 の工程 2 からの α -プロモケトン (2.18g, 7.05mmol) を一度に添加し、2 日間室温で攪拌した。次いで、混合物を濃縮してスラリーとし、ジクロロメタンと水間に分配した。有機層を飽和NH₄Cl、水、および塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、シリカに吸着させた。フラッシュクロマトグラフィー (12-20% 酢酸エチル:ヘキサン) による精製によって、無色固体としてジ置換されたマロン酸ジ-tert-ブチル (730mg, 21%) と、未反応マロネート (1.70g) とを得た。TLC R_f 0.40 (25% 酢酸エチル:ヘキサン)。



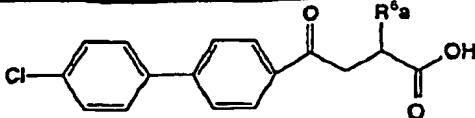
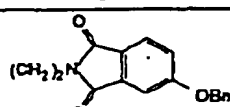
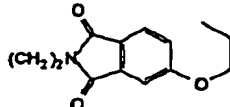
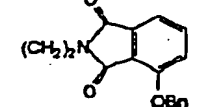
工程 8

ジオキサン (7mL) 中の工程 7 からのジエステル (84mg, 0.11mmol) をジオキサン (1.0mL) 中の4M HClで処理し、10 時間加熱、還流した。次いで、混合物を濃縮してオイルを得た。フラッシュクロマトグラフィー (0.5% メタノール:ジクロロメタン) による精製によって、トレース量の不純物を含む固体を得た。分取用HPLC (8% 酢酸エチル:ジクロロメタン/0.01% TFA) によるさらなる精製によって、実施例 405 の化合物 (32mg, 49%) を灰色がかった白色固体として得た。融点、187-190℃。

実施例 405 の化合物の調製についての前記方法を用いて、以下の一連のビフェニル生成物 (表 XXVI) を調製した。該イミドは商業的に入手可能なヒドロキ

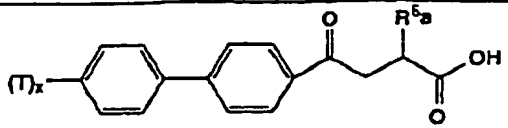
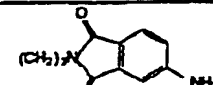
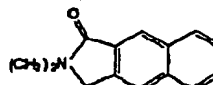
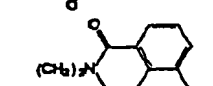
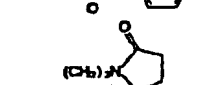
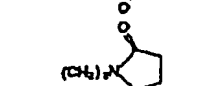
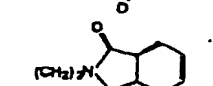
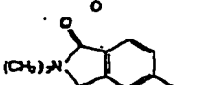
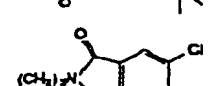
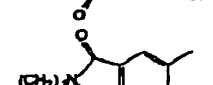
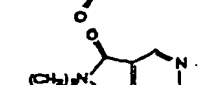
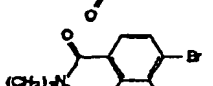
シフタル酸から調製した。

表 X X VI

			
実施例	R ^{6a}	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
405		R, S	187-190
406		R, S	79-81
407		R, S	93-95

以下の実施例 (表 X X VII) は実施例 405、工程 6-8 についての手法を用い、商業的に入手可能なイミドから調製した。

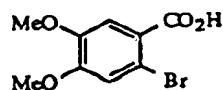
表 X X VII

実施例 (T) _x		R ^{6a}	異性体	融点 (°C) / 他の特徴付け
				
408	Cl		R, S	
409	Cl		R, S	241-242 (分解)
410	Cl		R, S	230 (分解)
411	Cl		R, S	171-172 (分解)
412	EtO		R, S	201-203 (分解)
413	Cl		R, S	146-148
414a	Cl		R, S	187-189 (分解)
415a	Cl		R, S	190 (分解)
416a	Cl		R, S	175 (分解)
417a	Cl		R, S	153-157
418b	Cl		R, S	214-215 (分解)

a 実施例414-417についてのイミドは、以下の方法によって調製した：t-ブチルフタル酸無水物（1.0g, 4.9mmol）および尿素（0.60g, 10.0mmol）とを150℃まで3時間加熱して溶融した。室温まで冷却した後、粗製固体を水から2回粉末化し、濾過した。固体を酢酸エチルに溶解し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。真空中で溶媒を除去して無色固体（0.83g, 83%）を得た。TLC Rf 0.62（25% EtOAc/75% ヘキサン）。

b 実施例418についてのイミドは以下の方法によって調製した：NH₄OH（100mL）中の4-ブロモ-1,8-ナフタル酸無水物（2.50g, 9.02mmol）の溶液を70℃で3時間加熱、還流した。溶液を室温まで冷却し、黄褐色固体を沈殿させた。固体を濾過し、水で洗浄した。粗生成物を還流下にHNO₃（濃）から再結晶して、4-ブロモ-1,8-ナフタルイミド（2.20g, 89%）をほとんど無色の針状結晶として得た。TLC Rf 0.25（25% 酢酸エチル：ヘキサン）。

実施例419：

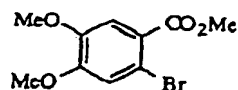


工程1

水（100mL）中のKMnO₄（7.25g, 39.2mmol）の溶

液を、30分間にわたって、70℃まで予熱したジオキサン（150mL）中の6-ブロモベラトルアルデヒド（6-bromoveratraldehyde）（6.00g, 24.5mmol）の溶液に滴下漏斗を介して添加した。添加完了後、混合物を85℃で40時間加熱し、次いで、1M NaOHの15mLで処理した。得られた懸濁液をセライトパッドを

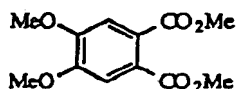
通して熱濾過し、加熱水で3回洗浄した。室温まで冷却すると、未反応の出発物質が無色固体として濾液中で沈殿した。懸濁液を16時間冷蔵し、濾過して沈殿を除去した。濾液を4M HClでpH2に酸性化し、灰色がかった白色固体を沈殿させた。混合物をジクロロメタンで2回抽出した。有機層を次いで塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して灰色がかった白色固体(4.59g, 72%)を得た。TLC R_f 0.40 (15% メタノール:ジクロロメタン)。



工程2

水(25mL)中の K_2CO_3 (9.32g, 67.5mmol)の溶液をアセトン(50mL)中の工程1からの酸(4.40g, 16.9mmol)の懸濁液に添加し、30分間攪拌した。ヨードメタン(4.20mL, 67.5mmol)を添加し、二相の混合物を激しく攪拌し、75℃で16時間加熱した。さらにヨードメタン(4.00mL, 64.3mmol)を添加し、4時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮して淡黄色スラリー

ーを得、酢酸エチルおよび水の間分配到した。水層を酢酸エチルで洗浄し、合した有機抽出物を次いで塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して淡黄色固体(4.89g, >100% 粗製)を得た。これを精製することなしに用いた。

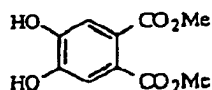


工程3

オープン乾燥した3ツ口丸底フラスコに、セプタム、セプタムでシールしたコンデンサーおよび三方ストップコックを取り付けた。工程2からのエステル(4.80g, 17.4mmol)をDMSO(35mL)に溶解し、反応体を以下の順序で添加した: Et_3N (7.30mL, 52.3mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (392mg, 1.74mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(DPPP)(720mg, 1.74mmol)、および乾燥メタノール(10.6mL, 262mmol)。一酸化炭素ガスを次いで反応混合物に6分間通気し、次いで、フラスコをCO雰囲気下で1時間で65-70℃に加熱した。バルーンを再度充填し、COを混合物に5日間通気した。反応は依

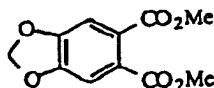
然完結していなかった。混合物を酢酸エチル (300mL) に注ぎ、次いで、10% HCl (2回)、水、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して緑色オイルを得た。フラッシュクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル:ヘキサン) による精製

によって、出発物質 (1.09g, 23%) およびほとんど無色の固体として4, 5-ジメトキシフタル酸ジメチル (2.98g, 67%) とを得た。TLC R_f 0.38 (40% 酢酸エチル:ヘキサン)。



工程 4

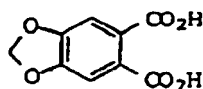
ジクロロメタン20mL中の工程3からのジエステル (1.95g, 7.64mmol) の溶液を空気コンデンサー付きの丸底フラスコ中で、 -76°C まで冷却した。ジクロロメタン (30.6mL) 中の1.0MのBBr₃溶液を10分間にわたって滴下し、次いで、20時間攪拌し、雰囲気下の温度まで加温した。混合物を200mLの水に注ぎ、次いで、ジクロロメタンで抽出した。水層を約60mLまで濃縮し、凍結乾燥してオレンジ色-黄色固体を得た。中間体の二酸を、濃硫酸 (0.1mL) を含むメタノール (65mL) 中で3日間加熱、還流することによって再度エステル化した。溶媒を真空中で除去して黄色固体を得、これを酢酸エチルに溶解し水 (2回)、塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して4, 5-ジヒドロキシフタル酸ジメチル (1.72g, 99%) を赤味がかかったオイルとして得、これを放置して固形化した。TLC R_f 0.75 (15% メタノール:ジクロロメタン)。



工程 5

DMF (6mL) 中の工程4からのカテコール (1.72g, 7.60mmol) の溶液にCsF (5.78g, 38.0mmol) を添加して緑色懸濁液を形成した。室温まで冷却した後、ジクロロメタン (0.54mL, 8.36mmol) を添加し、次いで、混合物を110-115℃

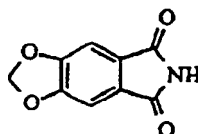
まで90分間加熱した。反応は完結しなかったので；さらにジクロロメタン (2mL) を添加し、加熱を1時間継続した。反応混合物をジエチルエーテルおよび水の間に分配した。水層をエーテル (2回) で洗浄し、合した有機層を水 (2回)、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して4, 5-メチレンジオキシフタル酸ジメチル (1.39g, 77%) をオレンジ色オイルとして得、放置して固形化した。TLC R_f 0.75 (50% 酢酸エチル:ヘキサン)。



工程 6

水15mL中の $LiOH \cdot H_2O$ (3.00g, 71.5mmol) の溶液をTHF (30mL) 中の工程5からのジエステル (1.38g, 5.80mmol) に添加し、一晩攪拌した。混合物を濃縮してTHFを除去し、水に再希釈した。塩基性溶液を酢酸エチルで

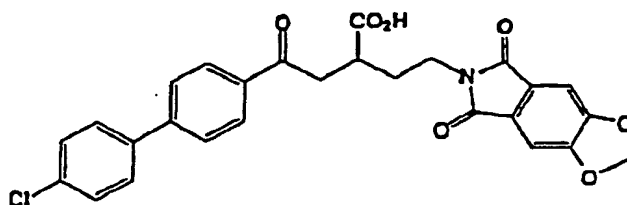
洗浄し、濃塩酸でpH 3に酸性化し、凍結乾燥してオレンジ色固体を得た。固体をメタノールに溶解し、濃塩酸で再度酸性化し、濾過して塩を除去した。濾液を真空中で濃縮した。粗製のもの (5.8g) は、塩が依然として存在することを示しているので、固体をアセトンに溶解して濾過することを3回行った。溶媒を真空中で除去して4, 5-メチレンジオキシフタル酸 (2.38g, >100%) を淡オレンジ色固体として得た。TLC R_f 0.10 (15% メタノール:85% ジクロロメタン)。



工程 7

工程6からの二酸 (1.66g, 5.90mmol) を水酢酸 (16mL) に溶解し、尿素 (712mg, 11.8mmol) を一度に添加した。これを還流下で3時間150℃に加熱した。該酢酸を真空中で除去し、残渣を水に懸濁させ、固体を濾過し、真空中で乾燥して4, 5-メチレンジオキシフタルイミド (214mg, 19%) を黄褐色固体とし

て得た。TLC Rf 0.55 (50% 酢酸エチル:ヘキサン)。

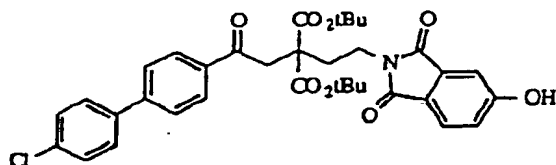


実施例 4 1 9

工程 8 - 実施例 4 1 9 の化合物の調製

実施例 4 0 5 からの工程 6 - 8 に続いて実施例 4 1 9 の化合物の合成を行った。
融点、196-198℃。

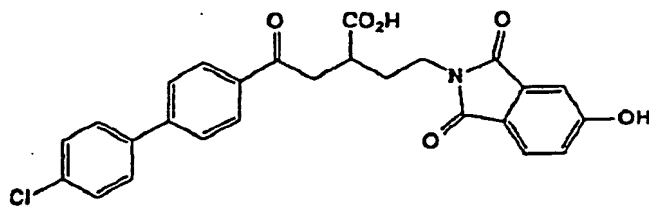
実施例 4 2 0 :



工程 1

ジオキサン (4mL) 中の10% Pd/C (40mg, 20% w/v) の懸濁液に水素ガスを45分間パージし、次いで、ジオキサン (7mL) 中の実施例 4 0 5、工程 7 からのジエステル (200mg, mmol) の溶液をシリンジを介して添加した。懸濁液を水素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液をシリカに吸着させた。フラッシュクロマトグラフィー (1:1:3 酢酸エチル:ジクロロメタン:ヘキサン) による精製によってジ置換されたマロン酸ジ-tert-ブチル

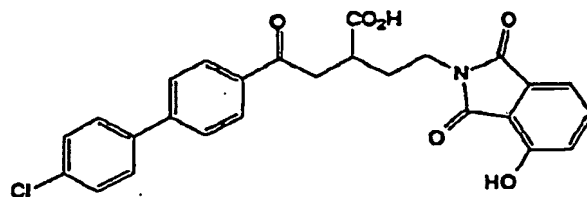
(168mg, 94%) を無色の固体として得た。TLC Rf (1:1:3 酢酸エチル:ジクロロメタン:ヘキサン)。



実施例 4 2 0

工程 2 - 実施例 4 2 0 の化合物の調製

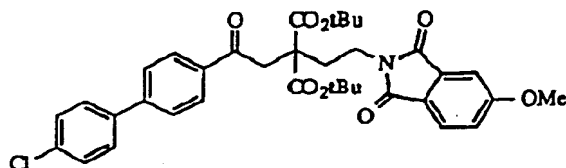
実施例 4 2 0 の化合物は、実施例 4 0 5、工程 8 の手法に従って前記工程 1 の生成物から調製した。融点、211-215 (分解) °C。



実施例 4 2 1

実施例 4 2 1 :

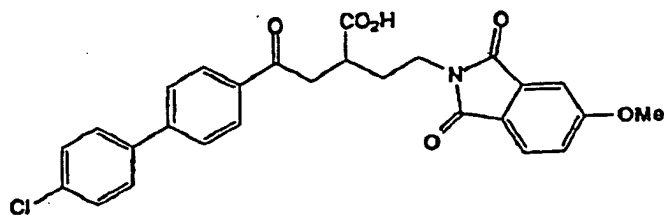
実施例 4 2 1 の化合物は実施例 4 2 0 の手法に従って調製した。融点、201 (分解) °C。

実施例 4 2 2 :

工程 1

アセトン (10mL) 中の実施例 4 2 0、工程 1 からのアルコール (94mg, 0.15mmol) の溶液を、 CS_2CO_3 (145mg, 0.44mmol) と共に 30 分間攪拌し、次いで、ヨードメタン (0.25mL, 4.0mmol) で処理した。混合物を 40 °C で 10 分間加熱し、その時点で混合物は鮮やかな黄色から無色に変化した。混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチルおよび水の間に分配した。水層を酢酸エチルで洗浄し、合した有機抽出物を塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し

て所望の生成物 (86mg, 90%) を淡黄色固体として得た。TLC R_f 0.60 (40% 酢酸エチル:ヘキサン)。

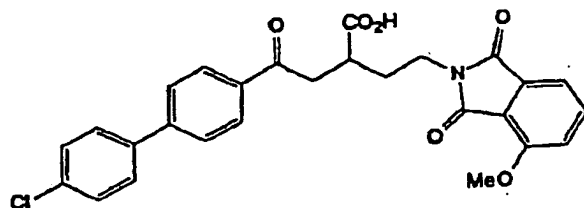


実施例 4 2 2

工程 2 - 実施例 4 2 2 の化合物の調製

実施例 4 2 2 の化合物は、実施例 4 0 5、工程 8 の手

法に従って前記工程 1 の生成物から調製した。融点、63-67℃。

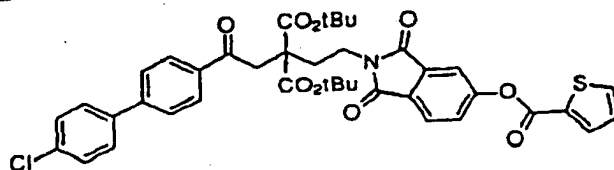


実施例 4 2 3

実施例 4 2 3 :

実施例 4 2 3 の化合物は実施例 4 2 2 の手法に従って調製した。融点、186-190℃。

実施例 4 2 4 :

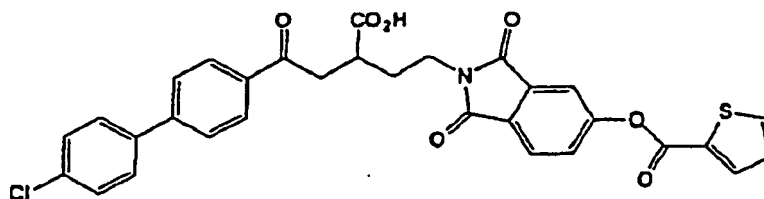


工程 1

実施例 4 2 0 からのアルコール (100mg, 0.16mmol) およびトリエチルアミン (65 μ L, 0.47mmol) との溶液を塩化メチレン (10mL) に添加し、0℃まで冷却した。塩化 2-チオフェンカルボニル (33 μ L, 0.32mmol) を添加し、混合物を 10 分間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を EtOAc 中に採り、水で洗

浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液を濾過し、溶媒を真空中で除去して

無色粉末 (0.103g, 90%) を得た。TLC R_f 0.90 (15% EtOAc/85% ヘキサン)。

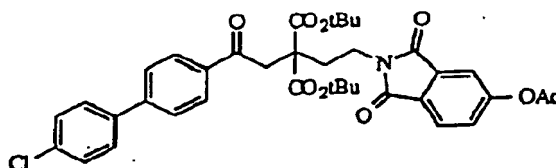


実施例 4 2 4

工程 2 - 実施例 4 2 4 の化合物の調製

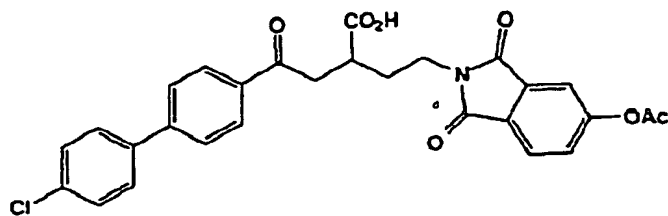
実施例 4 2 4 の化合物は、実施例 4 0 5、工程 8 の手法に従って前記工程 1 の生成物から調製した。融点、181-182℃。

実施例 4 2 5 :



ピリジン (3mL) 中の実施例 4 2 0 からのアルコール (50mg, 0.08mmol) の溶液を無水酢酸 (15mL, 0.16mmol) で処理し、アルゴン下で室温で 3 日間撹拌した。さらに無水酢酸を添加し (100mL, 1.07mmol)、2 時間室温で撹拌した。反応混合物を水およびジクロロメタンの間に分配し、水相をジクロロメタンで 2 回洗浄した。合した有機層を順次、水、飽和 CuSO_4 、および塩水で洗浄し、

MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、シリカに吸着させた。フラッシュクロマトグラフィー (40% 酢酸エチル:ヘキサン) による精製によって、アセテート (30mg, 57%) を無色固体として得た。TLC R_f 0.55 (1:1:3 酢酸エチル:ジクロロメタン:ヘキサン)。

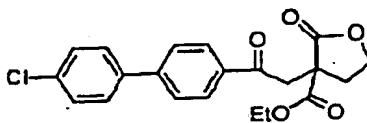


実施例 4 2 5

工程 2 - 実施例 4 2 5 の化合物の調製

実施例 4 2 5 の化合物は、実施例 4 0 5、工程 8 の手法に従って前記工程 1 の生成物から調製した。融点、176-178℃。

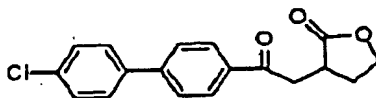
実施例 4 2 6 :



工程 1

アルゴン下、DME (27mL) 中の 1 - (2 - プロモエタノン) - 4 - (4 - クロロフェニル) - ベンゼン (実施例 1 1 4 の工程 2、3.09g, 10mmol) にヨウ化ナトリ

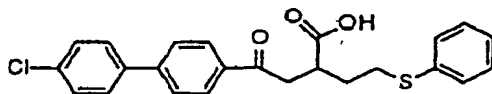
ウム (1.5g, 10mmol) を添加し、溶液を 15 分間攪拌した。別のフラスコ中で、テトラヒドロ - 2 - オキソ - 3 - フランカルボン酸エチルエステル (2.1g, 11mmol) を DME (10mL) 中の NaOEt (0.75g, 11mmol) に添加し、15 分間混合した。この溶液をカニューレを介して該ヨウ化ナトリウム溶液に添加し、合した混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を塩化メチレン (200mL) に溶解し、200mL の水で 2 回洗浄した。塩化メチレン溶液を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去して粗製固体を得た。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶してアルキル化されたマロネート (3.2g, 76%) を得た。TLC R_f 0.50 (40% EtOAc/60% ヘキサン)。



工程 2

氷酢酸 (180mL) および濃塩酸 (90mL) 中の工程 1 からのエトキシビフェニル
 ラクトン体 (11.0g, 28mmol) の懸濁液を加熱、還流した。その時点で出発物質
 は溶解し、CO₂の発生が見られた。4 時間後、反応物を室温まで冷却し、溶媒
 を真空中で除去した。固体残渣を EtOAc に溶解し、次いで、飽和 NaHCO₃
 で繰り返し洗浄した。次いで、有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾

燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣を EtOAc / ヘキサンから再結晶してラ
 クトン (7.8g, 88%) を微細な黄褐色針状結晶として得た。融点、129-130℃。

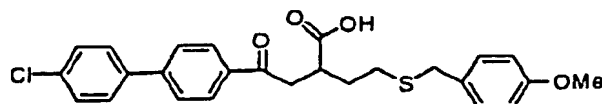


実施例 4 2 6

工程 3 - 実施例 4 2 6 の化合物の調製

水素化ナトリウム (97%, 0.027g, 3mmol) を DMF (15mL) に懸濁し、0℃
 まで冷却した。ベンゼンチオール (0.29mL, 2.86mmol) を滴下し、水素ガスを発
 生させた。10 分間 0℃で攪拌した後、反応物を室温まで加温した。工程 2 から
 のラクトン (1.0g, 3.18mmol) を次いで分割して添加し、反応物をゆっくりと 10
 0℃まで加熱した。溶液の色は暗緑色となった。3 時間後の TLC は新しいスポ
 ットを示し、さらに加熱してもラクトンのさらなる消費は起こらなかった。反応
 物を室温まで冷却し、次いで、10% HCl (10mL) の添加によってクエンチし
 た。次いで、反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合した EtOAc 層
 を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣を
 MPLC (90% EtOAc / ヘキサン) により、続いて熱 CHCl₃ / ヘキサンからの
 再結晶によって精製した。固体の濾過により所望の生成物 (0.50g, 37%) を黄
 褐色針状結晶と

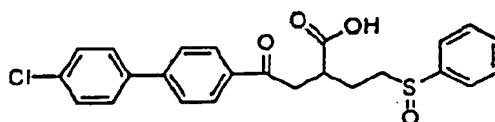
して得た。融点、179-181℃。



実施例 4 2 7

実施例 4 2 7 :

実施例 4 2 7 の化合物は、工程 3 において適当な商業的に入手可能なチオールを用い、実施例 4 2 6 と同一の方法によって調製した。融点、138-140℃。

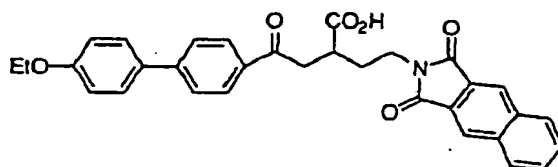


実施例 4 2 8

実施例 4 2 8 :

CH_2Cl_2 (30mL) 中の実施例 4 2 6 の化合物 (0.05g, 0.11mmol) の溶液を、 -78°C まで冷却し、 $m\text{-CPBA}$ (0.036g, 85% 純度の $m\text{-CPBA}$ に基づいて 0.17mmol) を一度に添加し、反応物を -30°C まで加温した。反応物を -30°C で 2 時間攪拌し、次いで、真空中で溶媒を除去した。残渣を EtOAc 中で粉末化し、これにより安息香酸および残存する $m\text{-CPBA}$ とを溶解した。不溶性の生成物を濾過によって回収し、真空中で乾燥して所望の生成物 (0.03g, 60%) を白色固体として得た。融

点、 208°C (分解)。



実施例 4 2 9

実施例 4 2 9 :

コンデンサーを備えた丸底フラスコに、無水エタノール (150mL) 中の 2, 3-ナフタレンジカルボキシイミド (1.0g, 5.1mmol) を添加した。ほとんどの固

形物が溶解するまで混合物を穏やかに還流した(78℃)。熱エタノール溶液をデカントし、未溶解固体を除き、水(0.27mL)中の水酸化カリウム(0.27g, 5.1mmol)の調製された溶液を含有するエルレンマイアーフラスコに入れた。白色沈殿を即座に形成した。混合物を攪拌し、素早く室温まで冷却した。真空濾過により、カリウム-2,3-ナフタレンジカルボキシイミド(0.88g, 73%)を白色固体として得た。生成物は直接は分析せず、次の工程で使用了。コンデンザーを備えた丸底フラスコに、無水DMF(1.0mL)中のカリウム-2,3-ナフタレンジカルボキシイミド(0.47g, 2.0mmol)を添加した。溶液を加熱、還流した(150℃)。無水DMF(1.0mL)中の実施例426、工程2からのラクトン(0.34g, 1.0mmol)を添加した。混合物を18時間加熱し(150℃)、次いで、

室温まで冷却した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酢酸エチル(50mL)および1M HCl(10mL)の間に分配した。相を分離し、有機相を水(25mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空中で除去して茶色オイルを得、この中の過剰のカリウム-2,3-ナフタレンジカルボキシイミドをヘキサン-酢酸エチルから再結晶した。母液を濃縮してオレンジ色固体を得、これを溶離剤として7.5%メタノール-塩化メチレンを用いるシリカゲルカラムで精製して実施例429(13mg, 3%)を白色固体として得た。融点、193-194℃。

生物学的プロトコルおよびイン・ビトロのテストデータ

ゼラチナーゼ-B(92kDa, MMP-9)の調製:

Hibbら(J. Biol. Chem., 260,2493-2500, 1984)およびWilhelmら(J. Biol. Chem., 264,17213-17221, 1989)に前もって記載されている手法を修飾してMMP-9を単離した。略言すると、多形核白血球(PMN)調製物を、ニューヨーク血液センター(Blood Center)(N.Y., N.Y.)から入手得した、3ユニット以上の新たに採血された全血から前記したごとくに単離した。50mMのジイソプロピルフルオロホスフェート(DFP)、1μg/mlのロイペプチンおよびアプロチニン、および1mg/mlのカタラーゼの存在下、100ng/mlのホルボールミリスレートアセテート(PMA)を含有するリン酸緩衝生

理食塩水 (PBS) に 37℃ で 1 時間、細胞を再懸濁した。上清を遠心分離 (300×g) によって収集し、試料を -70℃ で凍結した。全てのクロマトグラフィー方法は 4℃ で行った。解凍した試料を、YM-10 膜を備えたアミコン (Amicon) チャンバーを用いて 5 倍に濃縮した。濃縮物を、0.02M トリス-HCl、0.1M NaCl、1mM CaCl₂、1μM ZnCl₂、0.001% Brij-35、0.02% ナトリウムアジド (NaN₃)、pH 7.5 に対して加圧透析を行い、同じ緩衝液で予め平衡化させた DEAE イオン交換クロマトグラフィー樹脂に、0.4ml/分の流速で適用した。カラムを同じ緩衝液で十分に洗浄し、ゼラチナーゼを 0.02M トリス-HCl、0.5M NaCl、1mM CaCl₂、1μM ZnCl₂、0.001% Brij-35、0.02% NaN₃、pH 7.5 を用いてカラムから 4ml ずつの画分として溶出させた。ゼラチナーゼ含有画分をゼラチンザイモグラフィー (gelatin zymography) (後記参照) によって観察し、ゼラチンアガロースアフィニティー樹脂にかけて、同じ緩衝液で洗浄した。ゼラチナーゼ活性部分を、10% ジメチルスルホキシド (DMSO) を含有する、0.02M トリス-HCl、1M NaCl、1mM CaCl₂、1μM ZnCl₂、0.001% Brij-35、0.02% NaN₃、pH 7.5 で、1ml ずつの画分としてカラムから 1ml/分の流速で溶出させた。ゼラチナーゼ活性を含有する画分をプールし、0.005M トリス-HCl、5mM NaCl、0.5mM CaCl₂、0.1μM ZnCl₂、

0.001% Brij-35、pH 7.4 に対して透析した。物質に関する蛋白質含量はマイクロ BCA アッセイ (Pierce, Rockford, IL) で測定し、凍結乾燥し、所望の作動濃度 (100μg/ml) に復元した。

チオペプチリド (thiopeptilide) MMP-9 阻害アッセイ:

(前記した) ヒト PMN から単離したプロゼラチナーゼ (10μg/ml) を、50mM トリス-HCl、200mM NaCl、5mM CaCl₂、0.001% Brij-35、pH 7.6 中で、1mM 4-アミノフェニルマーキュリックアセテート (APMA) により 37℃、16 時間活性化した。活性化した酵素を前記緩衝液に対して透析して APMA を除去した。チオペプチリド分光学的 (thiopeptilide spectrophotometric) (Weingarten, H., Feder, J., Anal. Biochem., 147, 437-440, 1985

）基質加水分解アッセイをマイクロアッセイ様式に改変した。MMP-9 活性の分光学的分析は、酵素アッセイのために100から1000倍の間の、50mM 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES)、0.15M NaCl、10mM CaCl₂、0.001% Brij-35、pH6.5よりなるアッセイ用緩衝液中で、活性化されたMMP-9を1000倍希釈すること (10ng/ml, 0.14nM) が必要である。阻害実験のための反応混合物は、130 μ lの全容量中に、0.5mM 5, 5'-ジチオオビス-(ニトロ安息香

酸)、0.5nMないし5 μ Mの濃度範囲の薬物、および活性化された酵素 (10-100ng) と共に、HEPESアッセイ緩衝液 pH 6.5に溶解された1mMのAc-Pro-Leu-Gly-S-Leu-Leu-Gly-O-エチルチオペプチリド基質を含有している。基質の加水分解を自動プレートリーダー (Molecular Devices, Menlo Park, CA) を用いて405nmでモニターした。酵素媒介基質加水分解を、酵素の不存在下でインキュベートした対照試料からの値を差し引くことによって、基質の非酵素的加水分解について補正した。薬物の効果を以下の式に従って計算した酵素活性の阻害のパーセントとして報告した。

$$(\text{対照値} - \text{処理値}) / \text{対照値} \times 100$$

酵素活性の30%またはそれ以上の阻害を示す活性な化合物をさらに濃度を変化させて (0.5nM-5 μ M) テストし、阻害のパーセント対薬物濃度の対数の直線回帰分析を用いてIC₅₀を得た。偏差の両側検定を用いて、個々のテスト群間の有意性を決定した。

組換えトランケート形プロストロメライシン (MMP-3) の発現および精製:

Marcyら, Biochemistry, 30, 6476-6483, 1991によって記載されているごとくに、トランケート形プロストロメライシン-257を大腸菌 (E. coli) で可溶性型として

発現させた。可溶性トランケート形プロストロメライシンを、Housleyら, J. Biol. Chem., 268, 4481-87, 1993によって記載されているモノクローナル抗体アフィニティークロマトグラフィー法の変法によって精製した。

一次チオペプチリドMMP-3 阻害アッセイ：

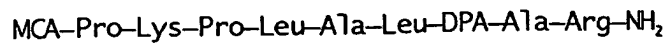
酵素：組換えストロメライシンを大腸菌 (*E. coli*) で発現させ、前記したごとくに精製した。トランケート形ストロメライシンを、Kokalitisら, *Biochem. J.*, 276, 217-221, 1991によって記載されているごとくに加熱活性化した。ストロメライシン阻害剤としての化合物のアッセイのプロトコルは、アッセイ用緩衝液が、150mM NaCl、10mM CaCl₂、0.005% Brij および1% DMSO を含有する50mM MES、pH 6.5である以外はMMP-9で使用したものと同一であった。酵素濃度は13nMのストロメライシンであった。基質濃度は658マイクロモル濃度 (μ M) であり、我々の薬物濃度はMMP-9アッセイと同一であった。

MMP-3 阻害についての二次P218クエンチド蛍光アッセイ (Secondary P218 Quenched fluorescence Assay) :

このアッセイは、関連する基質について、Knightら, *FEBS Letters*, 296, 263-266, 1992によって最初に記載されている。該アッセイは、2.0mlの最終容量にて、25℃で、

パーキンエルマー (Perkin-Elmer) LS 50 B スペクトロフルオロメーターを用いて、3.0mlキューベット中で連続的に行った。100% DMSO中のP218基質 (10mM) をアッセイ用緩衝液：150mM NaCl、10mM CaCl₂、0.005% Brij-35、および1% (v/v) DMSOを含有する50mM MES、pH 6.5に2.0マイクロモル濃度 (μ M) の最終濃度となるように希釈した。DMSO中のテスト化合物 (10mM) を10ないし100マイクロモル濃度 (μ M) の初期濃度にアッセイ緩衝液で希釈した。これらを、前記した一次チオペプチリドアッセイで前もって決定されたこれらの能力に応じて、10nMないし1 μ Mの本アッセイにおける最終濃度に希釈した。1.0nMの最終濃度で組換えストロメライシン (MMP-3) を添加することによって反応を開始した。ペプチドの切断に関して、蛍光MCA基を、328ナノメートルの励起波長と393ナノメートルの発光波長とを用いて検出した。該アッセイは0.2ないし5nMのMMP-3濃度で直線状であって、阻害のパーセントは、一次チオペプチリドアッセイについて前記したように計算され

、 IC_{50} 値は、阻害のパーセント対薬物濃度の対数の直線回帰によって決定された。以後P128というMCA基質のペプチド配列を以下に示す。



P128

MMP-3に対しては、この基質はpH 6.5で $16\mu\text{M}$ の K_m および $56,000\text{M}^{-1}\text{sec}^{-1}$ の k_{cat}/K_m 値を有する。

MMP-2 阻害についての二次P128クエンチド蛍光アッセイ (Secondary P218 Quenched fluorescence Assay) :

ゼラチナーゼA (MMP-2) を、R. Fridmanら, J. Biol. Chem., 267,15398 (1992) の方法に従ってワクシニア発現系を用いて調製した。MMP-2による阻害アッセイを、 0.2nM の最終酵素濃度およびP218基質とを用い、前記MMP-3につき記載したごとくに行った。MMP-2は本アッセイでは $400,000$ の代謝回転数を有していた。初期速度 ($\text{nM}/\text{秒}$) はこれらの実験で基質の5%を超えなかった。

ビアリアルマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤

ある種の本発明および参考化合物のアッセイデータ:

全ての IC_{50} 値は nM として表わした。「 $I = \times\%$ 」と示されている場合は、 \times は $5\mu\text{M}$ における阻害の%を表す。「 $x(n)$ 」と示されている場合は、 \times は n 回の別の測定の平均の IC_{50} 値である。

実施例 番号	MMP-3 チオペプチリド IC ₅₀	MMP-3 蛍光性 IC ₅₀	MMP-9: チオペプチリド IC ₅₀	MMP-2 蛍光性 IC ₅₀
フェンブフェン		不活性	I = 2 %	1,000
1	486 (7)	805 (2)	1,000	
2	270		2,200	
3	I = 13 %		I = 0 %	
4	379	480	2,700	
5	I = 11 %		I = 19 %	
6	2,100		I = 38 %	
7	690		2,100	
8	I = 26 %		I = 0 %	
9	I = 0 %		I = 3 %	
10	I = 1 %		I = 0 %	
11	I = 14 %		I = 0 %	
12	I = 17 %		I = 0 %	
13	I = 27 %		I = 3 %	
14	440	570	1,200	
15	2,000		I = 0 %	
16	620		3,100	
17	I = 35 %		I = 0 %	
18	I = 0.3 %		I = 9 %	

19	550		1,200	
20	I = 32 %		I = 34 %	
21	750		1,200	
22	790		1,200	
23	I = 24 %		I = 0 %	
24	I = 40 %		I = 0 %	
25	950		I = 43 %	
26	620	240	4,300	
27	I = 11 %		I = 15 %	
28	I = 14 %		I = 0 %	
29	I = 28 %		I = 44 %	
30	I = 8 %		I = 25 %	
31	I = 56 %		I = 29 %	
32	I = 58 %		6,000	
33	2,600		2,400	
34	5,000			
35	I = 0 %			
36	I = 0 %		I = 0 %	
37	I = 9 %		I = 0 %	
38	10,000		I = 10 %	
39	I = 16 %		I = 4 %	
40	121 (4)		50	
41	118 (3)	260	500	
42		48		21
43				
44		1,970		1,150
45		I = 43 %		I = 56 %
46	700		4,000	
47	560		I = 22 %	
48	I = 53 %		I = 15 %	
49	750		I = 13 %	
50	630		800	
51	170		100	
52	76 (2)		37	
53	950		800	
54	190		700	
55	170		110	
56	310		700	
57	I = 16 %		I = 22 %	
58	1,200		1,500	
59	I = 33 %		2,000	
60	600		180	
61	I = 35 %		I = 22 %	
62	400		4,500	
63	980		500	

64	300		I = 29 %	
65	840		I = 47 %	
66	I = 7 %		I = 11 %	
67	150		780	
68	280		300	
73	220		600	
74	2,300		I = 38 %	
75	78		82 (2)	
76	1,000		1,800	
77	I = 24 %		I = 7 %	
78	310		1,200	
79	I = 12 %		I = 9 %	
80	470		800	
81	I = 30 %		I = 12 %	
82	I = 23 %		I = 9 %	
83	720		1,400	
84	150		100 (2)	
85	37		I = 44 % (3)	
88	168 (4)		I = 30 %	
89	111 (4)		480	
90	I = 36 %		I = 11 %	
91	174		700	
92	I = 60 %		I = 26 %	
114	244 (11)	120 (3)	285 (2)	25 (2)
115	I = 39 %		I = 31 %	
116	145 (4)	80 (2)	190	28 (2)
117	590		3,800	
118	440		2,200	
119	760		1,800	
120	380		I = 60 %	
121	1,000		I = 45 %	
122	403 (2)			
123	I = 43 %			
124	180 (2)		I = 28 %	
125	105 (2)		1,800	
126	600 (2)			
130	230	1,200	2,900	
131	310 (2)		900	
132	112 (4)		2,600 (2)	
133	640		10,000	
135	2,800 (2)		2,800	
136	1,600		I = 50 % (2)	
142	310 (2)			
178	150		240	
179	160 (2)		200	

180	270		360	
181	330		290	
182	I = 7 %		I = 17 %	
183	270		710	
184	280		I = 41 %	
185	220		I = 31 %	
186	170		383 (3)	
187	757		1,500	
188	151		1,300	
189	530		600	
190	227		215 (2)	
191	330		I = 62 %	
192	140		510	
193	153 (3)	150 (2)	2,450 (2)	40 (2)
194	115 (2)	62	750	
195	I = 31 %		I = 20 %	
196	236 (12)	180 (2)	438 (5)	20 (2)
197	117 (2)	92	197 (3)	26 (2)
198	I = 23 %		I = 21 %	
199	170		200	
200	640		2,300	
201	340		800	
202	250		500	
203	247 (3)		1,200	
204	213 (3)		215 (2)	
205	87 (3)		170	
206	950 (2)		417 (3)	
207	180 (2)		290 (3)	
208	140 (2)		1,050 (2)	
209	340		390 (2)	
210	500		205 (2)	
211	440		280	
212	650		390 (2)	
213	2,500		I = 41 %	
214	170		2,200	
215	1,300		1,200	
216	770		590	
217	83		245 (2)	
218	170		435 (2)	
219	260		600	
220	190		950	
221	240		2,400	
222	610		1,800	
223	930		580	
224	680		550	

225	310		550	
226	720		255 (2)	
227	220		360 (2)	
228	360		800	
229	300		900	
230	250		550	
231	280		820	
232	150		200 (2)	
233	339 (2)		4,800	
234	144 (2)		600	
235	1,600			
236	2,000			
237	2,000			
238	920			
239	490		I = 53 %	
240	96 (2)		300 (2)	
241	195 (2)		340 (2)	
242	490		1,300	
243	360		850	
244	79 (4)	27 (1)	600	7 (1)
245	I = 55 %			
246	I = 14 %			
247	I = 17 %			
248	830			
249	1,600			
250	125 (2)		800	
251	640 (3)		7,500	
252	293 (3)		2,900	
253	I = 0 %		I = 21 %	
254	I = 10 %		I = 27 %	
255	950		2,000	
256	600		3,000	
257	800		2,100	
258	820		2,100	
259	2,600		I = 37 %	
260	520		I = 16 %	
261	900		I = 20 %	
262	95 (2)		76 (2)	
263	I = 33 %		I = 21 %	
264	I = 48 %		I = 31 %	
265	2,900		I = 42 %	
266	250		650	
267	38 (3)		1.8 (2)	
282	I = 2 %		I = 0 %	
283	2,400		7,000	

284	I = 10 %		I = 1 %	
285	2,500		I = 21 %	
286	I = 19 %		I = 0 %	
287	I = 26 %		I = 3 %	
288	I = 40 %		I = 46 %	
289	348 (4)		910 (2)	
290	I = 35 %		I = 15 %	
291	437 (3)		2,700 (3)	
292	I = 21 %		I = 12 %	
293	I = 16 %		I = 0 %	
294	47 (8)	14 (4)	56 (5)	4 (2)
295	99		600	
296	26 (10)	12 (2)	25 (4)	
297			640 (3)	
298	50		850	
302				
303	310		1,400	
304	55		42 (2)	
305	470		1,800	
306	150		550	
307	33		108 (2)	
308				
309	73		62 (2)	
310	80		32 (2)	
311	340		700	
315	36 (4)			
316	66 (4)			
323	98 (2)			
326	140 (2)			
327	I = 55 %		12,000	
328	I = 49 %		I = 45 %	
329	I = 58 %		8,000	
330	I = 9 %		I = 16 %	
331	I = 15 %		I = 18 %	
332	I = 37 %		I = 41 %	
333	I = 62 % (2)		I = 25 %	
334	I = 42 %		6,000	
335	I = 55 %		6,000	
336	1,400		600	
337	I = 20 %		I = 2 %	
338	I = 24 %		I = 32 %	
339	1,700		1,500	
340	I = 14 %		I = 21 %	
341	2,400		3,800	
342	360		700	

343	500		680	
344	I = 11 %		I = 14 %	
345	5,000		I = 30 %	
346	6,000		I = 34 %	
347	I = 12 %		I = 0 %	
348	I = 31 %		I = 36 %	
349	550		330	
350	I = 4 %		I = 20 %	

自動MMPプロフィールアッセ

このアッセイは、合成ペプチドP128と3種の酵素の各々とを用い、クエンチされた蛍光の測定を用いるMMP-3阻害について報告したのと同様のプロトコルで行った。各々の本発明の化合物についてのこのアッセイは、ハミルトン (Hamilton) AT*ワークステーションを用い、96-ウェルマイクロタイタープレートで、3種の酵素MMP-3、MMP-9およびMMP-2をパラレルに行った。

本発明のある種の化合物のプロフィールアッセイ

全てのIC₅₀値はnMとして表わした。「I = × %」と示されている場合は、×は5 μMにおける阻害の%を表す。

实施例 番号	MMP-3 蛍光性 IC ₅₀	MMP-9: 蛍光性 IC ₅₀	MMP-2 蛍光性 IC ₅₀
69	I = 0 %	I = 0 %	I = 0 %
70	I = 44 %	I = 7 %	1,750
71	1,160	I = 24 %	969
72	409	I = 22 %	90
85	80	767	32
86	51	442	12.5
87	I = 8 %	I = 0 %	I = 40 %
93	129	>1,250	36
94	224	1,850	155
95	79	77	26
96	232	>1,250	72
97	153	229	48
98	537	>1,250	492
99	36	835	26
100	17	3,220	14
101	I = 45 %	I = 10 %	3,320
102	78	698	25
103	57	I = 28 %	30

104	125	I = 18 %	63
105	33	I = 37 %	14
106	57	622	43
107	32	I = 34 %	16
108	I = 8 %	I = 4 %	I = 16 %
109	28	1,290	6.6
110	37	I = 26 %	38
111	18	4,730	3.9
112	30	884	11
113	28	1,330	44
114	246	439	68
115	> 1,250	> 1,250	1,750
116	137	185	38
127	605	1,220	40
128	561	715	145
129	237	771	89
134	304	358	63
137	> 1,250	1,400	548
138	905	I = 0 %	665
139	5,000	5,000	323
140	1,030	> 1,250	242
141	< 5,000	I = 0 %	1,170
143	309	1,400	111
144	15	29	3.4
145	7.5	19	2.1
146	2,400	2,710	538
147	266	676	73
148	90	454	54
149	109	512	40
150	371	957	201
151	371	607	70
152	367	597	210
153	594	1,010	127
154	470	875	37
155	777	> 1,250	50
156	126	145	21
157	111	142	35
158	37	> 500	32
159	116	> 1,250	42
160	147	1,060	42
161	46	1,560	38
162	181	I = 8 %	22
163	64	I = 18 %	17
164	30	82	3.9
165	13	55	3.0

166	103	381	35
167	I = 18 %	I = 23 %	I = 31 %
168	49	163	15
169	245	1,080	80
170	296	1,800	103
171	663	3,520	452
172	456	1,930	175
173	119	814	104
174	144	522	56
175	I = 28 %	I = 6 %	5,000
176	I = 26 %	I = 24 %	2,000
177	I = 11 %	I = 30 %	4,330
196	381	955	37
197	205	504	22
267	15	3.0	2.6
268	5.73	1.15	0.91
269	1,030	197	165
270	6.0	1.6	1.4
271	5.2	7.9	1.4
272	9.20	10.8	2.28
273	21	1.25	2.27
276	262	275	39
279	402	286	67
280	146	66	29
294	58	176	11
296	44	111	6.4
297	5,750	2,370	2,070
299	58	531	52
300	>1,250	>1,250	2,500
301	30	290	18
312	80	871	60
313	3,330	I = 20 %	2,780
314	399	555	13
317	75	808	37
318			
319	30	197	4.1
320	I = 6 %	I = 6 %	I = 24 %
321			
322			
324	46	343	8.1
325	I = 10 %	I = 0 %	4,400
351	107	151	50
352	130	905	61
353	84	274	20
354	577	1,710	76

355	508	1,080	90
356	I = 45 %	I = 14 %	188
357	I = 15 %	I = 4 %	I = 38 %
358	I = 39 %	I = 4 %	124
359	83	I = 16 %	51
360	5.46	0.93	1.46
361	3.00	0.50	0.81
362	431	100	183
363	5,000	I = 37 %	< 5,000
364	46	180	40
365	27	58	13
366	22	56	6.7
367	44	38	37
368	36	30	31
369	54	139	37
370	24	26	8.7
371	10	26	9.1
372	39	65	22
373	56	113	24
374	54	271	34
375	116	146	68
376	46	95	34
377	24	44	28
378	77	83	43
379	63	48	92
380	46	40	69
381	46	97	44
382	42	39	64
383	58	53	110
384	129	167	78
385	4.22	1.12	4.26
386	8.34	0.97	11.7
387	9.4	2.0	4.9
388	105	467	30
389	15	23	6.3
390	10	1.2	15
391	19	4.2	14
392	2.5		
393	I = 18 %	I = 38 %	2,000
394	I = 26 %	I = 15 %	2,000
395	2,200	I = 44 %	560
396	779	2,290	362
397	3,200	I = 40 %	750
398			
399			

400			
401			
402			
403	17	5.7	6.4
404			
405	75	5.8	80
406	10.3	1.7	17
407	69	36	39
408			
409	12.3	1.9	30
410	104	44	80
411	116	213	27
412	84	41	10
413	39	109	10
414	37	15	79
415	12	1.2	34
416	9.5	2.5	23
417	32	12	3.7
418	305	89	420
419	6.7	0.85	31
420	14	1.7	5.1
421	12	1.7	0.75
422	8.4	1.6	14
423	19	6.1	15
424			
425	3.8	1.2	14
426	161	417	35
427	189	362	42
428	53	119	16
429	23	1.6	23
430	I = 28 %	I = 37 %	419
431	38	50	16
432	1,600	>1,250	236
433	103	130	6.2
434	254	1,140	61
435	39	107	8.1
436	158	519	286
437	50	366	15
438			
439	I = 0 %	I = 3 %	I = 24 %
440	58	380	43
441	38	149	27
442	2,760	I = 40 %	962
443	I = 20 %	I = 16 %	4,610
444	< 5,000	< 5,000	43

前記表では、ビアリアル部分が有意なMMP阻害活性に必要であることに注意すべきである—例えば、ビフェニルの実施例1の化合物と参考のフェニルの実施例27の化合物との比較、またはビフェニルの実施例200の化合物と参考のフ

フェニルの実施例253の化合物との比較を参照。また、参考のフェノキシフェニルの実施例254の化合物が非常に低い能力にすぎないものであることに注意されたい。また、環A上の4-置換基は能力に必須ではないが、それは有意な改良された能力を導くものであることが示される-塩素で置換された実施例1および114の化合物と置換されていない実施例13および135の化合物の低い能力との比較を参照。また、E部分上の置換基R⁶のサイズの増大は活性の増大を導くことが明らかである-置換されていない実施例6の化合物と、メチルで置換された実施例25の化合物と、エチルで置換された実施例117の化合物との比較を参照。また、これは、Eがシクロプロパン環である実施例293の化合物と、シクロブタン環を持つかなり活性な実施例291の化合物との比較でも示されている。唯一活性が低いのは、参考化合物のフェンブフェン（表の最初の掲載）のように、ビフェニルまたはE部分のいずれも置換されていない化合物の場合に観察される。

イン・ビボのネズミモデルにおける腫瘍転移の阻害

B16.F10メラノーマ実験転移モデル：

6ないし8週齢の雄BDF1マウスの尾静脈に 1×10^6 のB16.F10メラノーマ細胞を注入した。細胞注入の時間に対して-24時間、-3時間、+24時間および+48時間に、動物に化合物を腹腔内投与した。リン酸緩衝生理食塩水中に4 mg/mlまで希釈したPEG400/ツィーン (Tween) 80 (95:5 w/w) 中の懸濁液として、本発明の化合物を投与した。ビヒクルを単独で同一方法により対照群に投与した。21日目に、動物を安楽死させ、肺転移の数を測定した。実施例86、116、268、296または299の本発明化合物を用いると、転移の数は、ビヒクル対照と比較して、38%から49%の間に減少した。

第2の実験において、前記実験におけるように動物に接種し、投与した。化合物は40 mg/kgでPEG400/ツィーン (Tween) 80のビヒクル中の懸濁液として経口投与した。肺転移の数を21日目に測定した。結果を図1に示す。転移の数は、ゼロの対照およびビヒクルでの処理群で観察された数に対して減少した。

。

B16.F10メラノーマ自然発生転移モデル

6ないし8週齢の雄BDF1マウスの右後脚の指間に 1×10^6 のB16.F10ネズミメラノーマ細胞を接種した。接種後21日目に、一次腫瘍塊を取り出した。動物に本発明の化合物を、細胞接種後23日目に開始して、一日

1回投与した。化合物はPBS/PEG400/ツィーン (Tween) 80中の10mg/kgの懸濁液として経口投与した。動物を安楽死させ、77日目に、肺小節 (lung nodule) の数を測定した。結果を図2に示す。自然発生転移の数はビヒクル対照と比較して、45%から63%の間に減少した。

ヒト卵巣癌SKOV-3異種移植モデルにおける悪性腹水の阻害

—腹腔内SKOV-3腫瘍の増殖—本発明化合物での処理

6ないし8週齢の雌Balb/c nu/nuマウスに 2×10^5 のSKOV-3ヒト卵巣癌細胞を腹腔内に接種した。接種後3日目から21日目まで1日1回、動物に本発明化合物を投与した。化合物はPEG/ツィーン (Tween) ビヒクル中の経口懸濁液として投与した。動物を毎日モニターし；実験の終了時点では生存していた。結果を図3に示す。本発明化合物で処理した動物は、ビヒクル対照群と比較して生存が3.8倍増加した。

—腹腔内SKOV-3腫瘍の増殖—シスプラチンと組み合わせた本発明化合物での処理

6ないし8週齢の雌Balb/c nu/nuマウスに 1×10^6 のSKOV-3ヒト卵巣癌細胞を腹腔内に注射

した。動物を接種後7日目に50 mg/m²のシスプラチンで1回処理した。9日目から動物が死亡するまで20mg/kgの本発明の化合物を1日1回経口投与した。動物を毎日モニターし、死亡に際して、腫瘍負荷量を測定し、組織学的調査を行うために組織を収集した。

シスプラチンと組み合わせた20mg/kgの本発明化合物の投与は生存期間を>4.6倍増加させた。

変形性関節症のモルモットモデルにおける軟骨病巣の阻害

A. M. Bendele, Vet. Pathol., 1987, 24, 444-448「部分的に半月板を切除されたモルモットの大腿脛骨関節における進行性慢性変形性関節症」によって報告されている手法に従い、部分的半月板切除によってモルモット左後膝関節に変形性関節症を外科的に誘導した。7種の本発明化合物を、10mg/ml ツィーン (Tween) 80、190mg/ml PEGおよび0.44mg/mlエタノールアミンのビヒクル中に15mg/mlとなるように溶解した。この濃縮物を投与前に水で1:1に希釈した(最終濃度7.5 mg/ml)。外科手術の5日前から、各動物に外科手術まで、さらに、外科手術後4週間の間毎日、15mg/kg (2ml/kg) のテスト化合物とビヒクルまたはビヒクルのみを経口的に胃管によって強制投与した(合計33日の投与)。投与の開始時およびその後毎週2回、動物の体重を測定し、各化合物またはビヒクルの投与量を計算し、要すれば、調整し

た。実験の最後において、動物をCO₂窒息によって安楽死させ、それらの後膝関節を取り出し、部分的に切開し、10%の中性緩衝化ホルマリンに入れた。大腿頭の病巣の進行の程度をコンピューターによる表面領域解析によって測定した。

以下のごとく、本発明化合物の選択された実施例の化合物は、ビヒクルのみを摂取したものと比較して、化合物を摂取した動物の手術した関節において病巣表面領域の阻害を引き起こした。

実施例番号	大腿病巣表面領域の 阻害の%
86	0
100	37.8
116	0
145	46.4
197	18*
268	53
296	31
299	28

* いくつかの別の実験の平均値

表 X X V I I I

実施例の

化合物

ケミカルアブストラクツ (C A) の番号インデックス名

- 1: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソ -
- 2: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソ -、(S) -
- 3: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソ -、(R) -
- 4: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - β - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソ -、(S) -
- 5: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - β - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソ -、(R) -
- 6: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソ -
- 7: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - ブロモ - γ - オキソ -
- 8: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - フルオロ - γ - オキソ -

- 9: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、2' - フルオロ - γ - オキソー
- 10: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、2' - クロロ - γ - オキソー
- 11: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、2', 4' - ジフルオロ - γ - オキソー
- 12: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、3' - クロロ - γ - オキソー
- 13: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソー
- 14: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - ブロモ - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソー
- 15: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - フルオロ - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソー
- 16: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - エチル - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソー
- 17: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、2' - フルオロ - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソー
- 18: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、2' - クロロ - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソー

- 19: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
メトキシ - α - (2 - メチルプロピル) - γ -
オキソ -
- 20: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、2',
4' - ジフルオロ - α - (2 - メチルプロピル)
- γ - オキソ -
- 21: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
メチル - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オ
キソ -
- 22: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
(2 - メチルプロピル) - γ - オキソ - 4' - ベ
ンチル -
- 23: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
クロロ - α - メチレン - γ - オキソ -
- 24: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、2' -
クロロ - α - メチレン - γ - オキソ -
- 25: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
クロロ - α - メチル - γ - オキソ -
- 26: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
クロロ - γ - オキソ - α - ベンチル -
- 27: ベンゼンブタン酸、4 - クロロ - α - (2 - メチ
ルプロピル) - γ - オキソ -
- 28: ベンゼンブタン酸、4 - メチル - α - メチレン -
 γ - オキソ -
- 29: 2 - ブテン酸、4 - (4' - クロロ [1, 1' -

ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - オキソ、 (E)

-

30: 2 - ブテン酸、 4 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル] - 4 - オキソ、 (E) -

31: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - ヒドロキシ - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソ -

32: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - クロロ - β - メチレン - γ - オキソ -

33: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - クロロ - γ - ヒドロキシ - α - (2 - メチルプロピル) -

34: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - クロロ - γ - ヒドロキシ - α - (2 - メチルプロピル) -

35: 2 (3 H) - フラノン、 5 - (4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) ジヒドロ - 3 - (2 - メチルプロピル) -

36: 2 (3 H) - フラノン、 5 - (4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) ジヒドロ - 3 - (2 - メチルプロピル) -

37: エタノン、 1 - (4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) -

38: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - クロロ - γ - ヒドロキシ - α - メチレン -

- 39: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、2' - フルオロ - γ - ヒドロキシ -
- 40: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - ヨード - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 41: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - ヨード - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソ -
- 42: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - (3 - エトキシ - 3 - オキソ - 1 - プロベニル) - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -、(E) -
- 43: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - (2 - カルボキシエテニル) - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -、(E) -
- 44: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 45: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - (2 - カルボキシエチル) - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 46: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - シアノ - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソ -
- 47: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -

— [[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル]
アミノ] — γ — オキソ — α — (3-フェニルプロ
ピル) —

48: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4'
— (1, 1-ジメチルエチル) — γ — オキソ — α
— (3-フェニルプロピル) —

49: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4'
— [[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニ
ル] アミノ] メチル] — γ — オキソ — α — (3-
フェニルプロピル) —

50: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4'
— (シアノメチル) — γ — オキソ — α — (3-フ
ェニルプロピル) —

51: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4'
— (メチルチオ) — γ — オキソ — α — (3-フェ
ニルプロピル) —

52: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4'
— (2-クロロエトキシ) — γ — オキソ — α —
(3-フェニルプロピル) —

53: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4'
— (ヒドロキシメチル) — γ — オキソ — α — (3
— フェニルプロピル) —

54: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4'
— (2-ヒドロキシエトキシ) — γ — オキソ — α
— (3-フェニルプロピル) —

- 55: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - エテニル - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 56: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - シアノ - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 57: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) - 4' - (1H - テトラゾール - 5 - イル) -
- 58: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - アミノ - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 59: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - (アミノメチル) - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 60: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - (ジメチルアミノ) - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 61: 2 - ピリジンブタン酸、5 - (4 - エチルフェニル) - α - (2 - メチルプロピル) - γ - オキソ -
- 62: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) - 4' - (トリフルオロメチル) -
- 63: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -

ーニトロー γ ーオキシー α ー(3ーフェニルプロ
ピル)ー

64: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、3',
4'ージクロロー α ー(2ーメチルプロピル)ー
 γ ーオキシー

65: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、3',
4'ージクロロー γ ーオキシー α ー(3ーフェニ
ルプロピル)ー

66: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、3',
5'ージクロロー γ ーオキシー α ー(3ーフェニ
ルプロピル)ー

67: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、4'
ー(アセチルオキシ)ー γ ーオキシー α ー(3ー
フェニルプロピル)ー

68: ベンゼンペンタン酸、 α ー[2ー[4ー(5ーク
ロロー2ーチエニル)フェニル]ー2ーオキシエ
チル]ー

69: 2ーフランカルボン酸、5ー[4ー(3ーカルボ
キシー1ーオキシー6ーフェニルヘキシル)フェ
ニル]ー

70: ベンゼンペンタン酸、 α ー[2ーオキシー2ー
[4ー(3ーピリジニル)フェニル]エチル]ー

71: ベンゼンペンタン酸、 α ー[2ーオキシー2ー
[4ー[6ー(ペンチルオキシ)ー3ーピリジニ
ル)フェニル]エチル]ー

- 72: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ -
オキソ - 4' - (ペンチルチオ) - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 73: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
- メトキシ - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 74: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、3' -
- クロロ - 4' - フルオロ - γ - オキソ - α -
(3 - フェニルプロピル) -
- 75: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
- エトキシ - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 76: ベンゼンペンタン酸、 α - [2 - オキソ - 2 -
[4 - (3 - チエニル) フェニル] エチル] -
- 77: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、2' ,
4' - ジクロロ - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 78: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
- ホルミル - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 79: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ -
オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) - 3' ,
5' - ビス (トリフルオロメチル) -
- 80: ベンゼンペンタン酸、 α - [2 - オキソ - 2 -
[4 - (2 - チエニル) フェニル] エチル] -

- 81: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ -
オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) - 3' -
(トリフルオロメチル) -
- 82: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、2' -
- ホルミル - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロ
ピル) -
- 83: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
- ヒドロキシ - γ - オキソ - α - (3 - フェニル
プロピル) -
- 84: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ -
オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) - 4' -
プロポキシ -
- 85: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ -
オキソ - 4' - (ペンチルオキシ) - α - (3 -
フェニルプロピル) -
- 86: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ -
オキソ - 4' - (ペンチルオキシ) - α - (3 -
フェニルプロピル) -、(S) -
- 87: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ -
オキソ - 4' - (ペンチルオキシ) - α - (3 -
フェニルプロピル) -、(R) -
- 88: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
- (ヘキシルオキシ) - γ - オキソ - α - (3 -
フェニルプロピル) -
- 89: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -

－ブトキシ－ γ －オキソ－ α －（3－フェニルプロピル）－

90: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、 γ －オキソ－4'－（3－フェニルプロポキシ）－ α －（3－フェニルプロピル）－

91: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－（1－メチルエトキシ）－ γ －オキソ－ α －（3－フェニルプロピル）－

92: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－（ヘプチルオキシ）－ γ －オキソ－ α －（3－フェニルプロピル）－

93: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－（シクロヘキシルメトキシ）－ γ －オキソ－ α －（3－フェニルプロピル）－

94: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－（2－メチルプロポキシ）－ γ －オキソ－ α －（3－フェニルプロピル）－

95: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、 γ －オキソ－ α －（3－フェニルプロピル）－4'－（2－プロベニルオキシ）－

96: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－（3－メチルブトキシ）－ γ －オキソ－ α －（3－フェニルプロピル）－

97: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－（シクロプロピルメトキシ）－ γ －オキソ－ α

— (3-フェニルプロピル) —

98: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、4'-
— (1-エチルプロポキシ) - γ -オキソ- α -
(3-フェニルプロピル) —

99: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、 γ -
オキソ-4'-(フェニルメトキシ) - α - (3-
フェニルプロピル) —

100: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、 γ -
オキソ-4'-(フェニルメトキシ) - α - (3-
フェニルプロピル) -, (S) —

101: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、 γ -
オキソ-4'-(フェニルメトキシ) - α - (3-
フェニルプロピル) -, (R) —

102: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、 γ -
オキソ-4'-(2-フェニルエトキシ) - α -
(3-フェニルプロピル) —

103: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、4'-
— [(4-メチルフェニル)メトキシ] - γ -オ
キソ- α - (3-フェニルプロピル) —

104: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、 γ -
オキソ- α - (3-フェニルプロピル) - 4' -
[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メト
キシ] —

105: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、4'-
— [(4-メトキシフェニル)メトキシ] - γ -

オキソ- α -(3-フェニルプロピル)-

106: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-[(3-クロロフェニル) メトキシ] - γ -オ
キソ- α -(3-フェニルプロピル)-

107: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-[(4-フルオロフェニル) メトキシ] - γ -
オキソ- α -(3-フェニルプロピル)-

108: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-(デシルオキシ)- γ -オキソ- α -(3-フ
ェニルプロピル)-

109: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、 γ -
オキソ- α -(3-フェニルプロピル)-4'-
(3-ピリジニルメトキシ)-

110: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、 γ -
オキソ- α -(3-フェニルプロピル)-4'-
(2-ピリジニルメトキシ)-

111: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、 γ -
オキソ- α -(3-フェニルプロピル)-4'-
(4-ピリジニルメトキシ)-

112: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-[[4-(アミノカルボニル) フェニル] メト
キシ] - γ -オキソ- α -(3-フェニルプロピ
ル)-

113: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-[(4-カルボキシフェニル) メトキシ] - γ

- －オキソ－ α －（3－フェニルプロピル）－
- 114: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－クロロ－ γ －オキソ－ α －（3－フェニルプロピル）－
- 115: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－クロロ－ γ －オキソ－ α －（3－フェニルプロピル）－、（R）－
- 116: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－クロロ－ γ －オキソ－ α －（3－フェニルプロピル）－、（S）－
- 117: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－クロロ－ α －エチル－ γ －オキソ－
- 118: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－クロロ－ γ －オキソ－ α －プロピル－
- 119: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－クロロ－ γ －オキソ－ α －2－プロベニル－
- 120: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、 α －ブチル－4'－クロロ－ γ －オキソ－
- 121: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－クロロ－ γ －オキソ－ α －2－プロピニル－
- 122: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－クロロ－ α －ヘブチル－ γ －オキソ－
- 123: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'－クロロ－ α －デシル－ γ －オキソ－
- 124: [1, 1'－ビフェニル]－4－ブタン酸、4'

ーニトロー γ ーオキソー α ー(2-フェニルエチル)ー

125: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、4'ーシアノー γ ーオキソー α ー(2-フェニルエチル)ー

126: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、4'ークロロー α ー[2-(2-ヨードフェニル)エチル]ー γ ーオキソー

127: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、4'ークロロー α ー[2-(3-ヨードフェニル)エチル]ー γ ーオキソー

128: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、4'ークロロー α ー[2-(4-ヨードフェニル)エチル]ー γ ーオキソー

129: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、4'ークロロー α ー[2-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチル]ー γ ーオキソー

130: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、4'ークロロー γ ーオキソー α ーフェニルー

131: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、4'ークロロー γ ーオキソー α ー(フェニルメチル)ー

132: [1, 1'ービフェニル]ー4ーブタン酸、4'ークロロー γ ーオキソー α ー(2-フェニルエチル)ー

- 133: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソ - α - [(トリメチルシリル) メチル] -
- 134: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - ブロモ - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 135: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロピル) -
- 136: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - アミノ - γ - オキソ - α - (2 - フェニルエチル) -
- 137: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ - オキソ - α - (2 - フェニルエチル) - 4' - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] -
- 138: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - [[(1, 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - γ - オキソ - α - (2 - フェニルエチル) -
- 139: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - (アセチルアミノ) - γ - オキソ - α - (2 - フェニルエチル) -
- 140: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ - オキソ - 4' - [(1 - オキソペンチル) アミノ] - α - (2 - フェニルエチル) -

- 141: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - [(3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブチル) アミノ] - γ - オキソ - α - (2 - フェニルエチル) -
- 142: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [2 - [2 - (メトキシカルボニル) フェニル] エチル] - γ - オキソ -
- 143: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α - [2 - (2 - カルボキシフェニル) エチル] - 4' - クロロ - γ - オキソ -
- 144: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ) カルボニル] フェニル] エチル] - γ - オキソ -
- 145: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [2 - [3 - [(ジエチルアミノ) カルボニル] フェニル] エチル] - γ - オキソ - (S) -
- 146: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [2 - [3 - [(ジエチルアミノ) カルボニル] フェニル] エチル] - γ - オキソ - (R) -
- 147: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α - [2 - [2 - [(ブチルアミノ) カルボニル] フェニル] エチル] - 4' - クロロ - γ - オキソ -
- 148: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -

- [2 - (3 - カルボキシフェニル) エチル] - 4
 ' - クロロ - γ - オキソ -
- 149: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' -
 クロロ - α - [2 - [3 - [(ジエチルアミノ)
 カルボニル] フェニル] エチル] - γ - オキソ -
- 150: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
 [2 - [3 - [(ブチルアミノ) カルボニル] フ
 ェニル] エチル] - 4' - クロロ - γ - オキソ -
- 151: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' -
 クロロ - α - [2 - [4 - [(ジエチルアミノ)
 カルボニル] フェニル] エチル] - γ - オキソ -
- 152: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
 [2 - [4 - [(ブチルアミノ) カルボニル] フ
 ェニル] エチル] - 4' - クロロ - γ - オキソ -
- 153: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
 [2 - (4 - カルボキシフェニル) エチル] - 4
 ' - クロロ - γ - オキソ -
- 154: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' -
 メトキシ - γ - オキソ - α - (2 - フェニルエ
 チル) -
- 155: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' -
 ヒドロキシ - γ - オキソ - α - (2 - フェニル
 エチル) -
- 156: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' -
 エトキシ - γ - オキソ - α - (2 - フェニルエ

チル) -

157: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ -
オキソ - α - (2 - フェニルエチル) - 4' - プ
ロボキシ -

158: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ -
オキソ - 4' - (ペンチルオキシ) - α - (2 -
フェニルエチル) -

159: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
- (ヘキシルオキシ) - γ - オキソ - α - (2 -
フェニルエチル) -

160: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' -
- ブトキシ - γ - オキソ - α - (2 - フェニルエ
チル) -

161: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 γ -
オキソ - α - (2 - フェニルエチル) - 4' -
(フェニルメトキシ) -

162: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
[2 - (3 - ヨードフェニル) エチル] - γ - オ
キソ - 4' - (ペンチルオキシ) -

163: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
[2 - (3 - ヨードフェニル) エチル] - γ - オ
キソ - 4' - (フェニルメトキシ) -

164: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
[2 - [3 - [(ジエチルアミノ) カルボニル]
フェニル] エチル] - γ - オキソ - 4' - (ペン

チルオキシ) -

- 165: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
[2 - [3 - [(ジエチルアミノ) カルボニル]
フェニル] エチル] - γ - オキソ - 4' - (フェ
ニルメトキシ) -
- 166: 1, 2 - ピロリジンジカルボン酸、3 - [(4'
- クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)
カルボニル] -, 1 - (フェニルメチル) エステ
ル、(2 S - t r a n s) -
- 167: 1, 2 - ピロリジンジカルボン酸、3 - [(4'
- クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)
カルボニル] -, 1 - (フェニルメチル) エステ
ル、(2' R - t r a n s) -
- 168: L - プロリン、3 - [(4' - クロロ [1, 1'
- ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - 1 -
[[(フェニルメチル) アミノ] カルボニル] -,
t r a n s -
- 169: L - プロリン、3 - [(4' - クロロ [1, 1'
- ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - 1 -
(1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) -, t r
a n s -
- 170: L - プロリン、3 - [(4' - クロロ [1, 1'
- ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - 1 -
(フェニルアセチル) -, t r a n s -
- 171: L - プロリン、3 - [(4' - クロロ [1, 1'

ービフェニル]ー4-イル)カルボニル]ー1-
(3, 3-ジメチル-1-オキソブチル)ー、*t r a n s*ー

172: 1, 2-ピロリジンジカルボン酸、3-[(4'-
クロロ[1, 1'-ビフェニル]ー4-イル)
カルボニル]ー、1-(2-メチルプロピル)エ
ステル、(2*S*-*t r a n s*)ー

173: レープロリン、3-[(4'-クロロ[1, 1'-
ビフェニル]ー4-イル)カルボニル]ー1-
[(フェニルアミノ)カルボニル]ー、*t r a n s*
*s*ー

174: 1, 3-ピロリジンジカルボン酸、4-[(4'-
クロロ[1, 1'-ビフェニル]ー4-イル)
カルボニル]ー、1-(フェニルメチル)エステ
ル、*t r a n s*ー

175: 3-ピロリジンカルボン酸、4-[(4'-クロ
ロ[1, 1'-ビフェニル]ー4-イル)カルボ
ニル]ー1-(フェニルメチル)ー、*t r a n s*
ー

176: ピシクロ[2. 2. 1]ヘプト-5-エン-2-
カルボン酸、3-[(4'-クロロ[1, 1'-
ビフェニル]ー4-イル)カルボニル]ー、(2
-エンド, 3-エキソー)ー

177: ピシクロ[2. 2. 1]ヘプト-5-エン-2-
カルボン酸、3-[(4'-クロロ[1, 1'-

- ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] -、 (2
- エキソ -, 3 - エンド) -
- 178: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4'
- ブロモ - γ - オキソ - α - (3 - フェニルプロ
ピル) -、 (S) -
- 179: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4'
- クロロ - γ - オキソ - α - (4 - フェニルブチ
ル) -
- 180: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4'
- クロロ - γ - オキソ - α - (5 - フェニルベン
チル) -
- 181: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4'
- クロロ - γ - オキソ - α - (6 - フェニルヘキ
シル) -
- 182: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル - メチル)
- 4' - クロロ - γ - オキソ -
- 183: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4'
- クロロ - γ - オキソ - α - (3 - フェニル - 2
- プロペニル) -、 (E) -
- 184: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4'
- クロロ - α - [3 - (4 - メチルフェニル) プ
ロピル] - γ - オキソ -
- 185: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4'
- クロロ - α - [3 - (4 - クロロフェニル) プ

ロピル] - γ - オキソー

186: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - γ - オキソー

187: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - γ - オキソー

188: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [2 - (3 - メトキシフェニル) エチル] - γ - オキソー

189: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソー - α - (3 - フェニル - 2 - プロピニル) -

190: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソー - α - [2 - (フェニルメトキシ) エチル] -

191: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - γ - オキソー

192: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソー - α - [(フェニルメトキシ) メチル] -

193: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [[(2, 2 - ジメチル - 1 - オキソプロピル) チオ] メチル] - γ - オキソー

- 194: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [[(2, 2 - ジメチル - 1 - オキソプロピル) チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 195: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [[(2, 2 - ジメチル - 1 - オキソプロピル) チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 196: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソ - α - [(フェニルチオ) メチル] -
- 197: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソ - α - [(フェニルチオ) メチル] -、(S) -
- 198: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソ - α - [(フェニルチオ) メチル] -、(R) -
- 199: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソ - α - [(2 - チエニルチオ) メチル] -
- 200: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α - [(アセチルチオ) メチル] - 4' - クロロ - γ - オキソ -
- 201: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [[[(4 - メトキシフェニル) メチル] チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 202: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -

[(ベンゾイルチオ) メチル] - 4' - クロロ -
γ - オキソ -

- 203: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - クロロ - γ - オキソ - α - [[(フェニルメチル) チオ] メチル] -
- 204: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - クロロ - α - [[(4 - ヒドロキシフェニル) チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 205: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - クロロ - γ - オキソ - α - [[(2 - フェニルエチル) チオ] メチル] -
- 206: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - クロロ - α - [[(4 - メトキシフェニル) チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 207: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - クロロ - γ - オキソ - α - [[(3 - フェニルプロピル) チオ] メチル] -
- 208: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - クロロ - α - [[(4 - フルオロフェニル) チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 209: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' - クロロ - α - [[(4 - クロロフェニル) チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 210: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α - [[(4 - ブロモフェニル) チオ] メチル] - 4

’ - クロロ - γ - オキソ -

- 211: [1, 1’ - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4’
- クロロ - α - [[(4 - メチルフェニル) チオ]
メチル] - γ - オキソ -
- 212: [1, 1’ - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4’
- クロロ - α - [[(4 - エチルフェニル) チオ]
メチル] - γ - オキソ -
- 213: [1, 1’ - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4’
- クロロ - α - [[[(4 - (1, 1 - ジメチル
エチル) フェニル) チオ] メチル] - γ - オキソ
-
- 214: [1, 1’ - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4’
- クロロ - α - [(シクロヘキシルチオ) メチル]
- γ - オキソ -
- 215: [1, 1’ - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4’
- クロロ - α - [[(3, 4 - ジメトキシフェニ
ル) チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 216: [1, 1’ - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4’
- クロロ - α - [[(3, 4 - ジクロロフェニル)
チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 217: [1, 1’ - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4’
- クロロ - α - [[[2 - (ヒドロキシメチル)
フェニル] チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 218: [1, 1’ - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4’
- クロロ - α - [[(2 - フルオロフェニル) チ

オ] メチル] - γ - オキソ -

- 219: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
[[(2 - ブロモフェニル) チオ] メチル] - 4
- クロロ - γ - オキソ -
- 220: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' -
- クロロ - α - [[(2 - エチルフェニル) チオ]
メチル] - γ - オキソ -
- 221: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' -
- クロロ - α - [[[2 - (1 - メチルエチル)
フェニル] チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 222: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' -
- クロロ - γ - オキソ - α - [(4 - ビリジニル
チオ) メチル] -
- 223: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
[[[4 - (アセチルアミノ) フェニル] チオ]
メチル] - 4' - クロロ - γ - オキソ -
- 224: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' -
- クロロ - α - [[(4 - ニトロフェニル) チオ]
メチル] - γ - オキソ -
- 225: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α -
[[[(4 - (2 - カルボキシエチル) フェニル]
チオ] メチル] - 4' - クロロ - γ - オキソ -
- 226: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 4' -
- クロロ - α - [(2 - ナフタレニルチオ) メチ
ル] - γ - オキソ -

- 227: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [(1 - ナフタレニルチオ) メチル] - γ - オキソー
- 228: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α - [[(3 - ブロモフェニル) チオ] メチル] - 4' - クロロ - γ - オキソー
- 229: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [[(2 - メトキシフェニル) チオ] メチル] - γ - オキソー
- 230: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [[(2 - クロロフェニル) チオ] メチル] - γ - オキソー
- 231: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [[(3 - メチルフェニル) チオ] メチル] - γ - オキソー
- 232: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [[(2 - メチルフェニル) チオ] メチル] - γ - オキソー
- 233: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、 α - [[(2 - カルボキシフェニル) チオ] メチル] - 4' - クロロ - γ - オキソー
- 234: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [[(3 - メトキシフェニル) チオ] メチル] - γ - オキソー
- 235: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4'

ークロロ- α -[[(3, 5-ジメチルフェニル)
チオ]メチル]- γ -オキソ-

- 236: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
ークロロ- γ -オキソ- α -[[[3-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]チオ]メチル]-
- 237: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
ークロロ- α -[[[4-(メトキシカルボニル)
フェニル]チオ]メチル]- γ -オキソ-
- 238: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、 α -
[[[4-(カルボキシメチル)フェニル]チオ]
メチル]-4'-ークロロ- γ -オキソ-
- 239: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
ークロロ- α -[[[1-メチルエチル]チオ]
メチル]- γ -オキソ-
- 240: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
ークロロ- α -[[[2-ヒドロキシフェニル]
チオ]メチル]- γ -オキソ-
- 241: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
ークロロ- γ -オキソ- α -[[[8-キノリニル
チオ]メチル]-
- 242: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
ークロロ- α -[[[3-クロロフェニル]チオ]
メチル]- γ -オキソ-
- 243: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
ークロロ- α -[[[3-フルオロフェニル]チ

オ] メチル] - γ - オキソ -

- 244: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [[2 - (メトキシカルボニル) フェニル] チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 245: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - メチル - γ - オキソ - α - (フェニルチオ) -
- 246: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソ - α - [(フェニルスルフィニル) メチル] -, 立体異性体
- 247: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソ - α - [(フェニルスルフィニル) メチル] -, 立体異性体
- 248: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソ - α - [(フェニルスルフィニル) メチル] -, 立体異性体
- 249: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソ - α - [(フェニルスルフィニル) メチル] -, 立体異性体
- 250: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [[2 - [(メチルアミノ) カルボニル] フェニル] チオ] メチル] - γ - オキソ -
- 251: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - γ - オキソ - α - (フェニルチオ) -

- 252: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、4'-
-クロロ- γ -オキソ- α -[(フェニルメチル)
チオ] -
- 253: ベンゼンブタン酸、 α -[(アセチルチオ)メチ
ル] - 4-メチル- γ -オキソ-
- 254: ベンゼンブタン酸、 α -(アセチルチオ) - 4 -
(4-クロロフェノキシ) - γ -オキソ-
- 255: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、4'-
-クロロ- γ -オキソ- β -[(2-チエニルチ
オ)メチル] -
- 256: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、4'-
-クロロ- β -[[(2, 2-ジメチル-1-オ
キソプロピル)チオ]メチル] - γ -オキソ-
- 257: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、4'-
-クロロ- γ -オキソ- β -[(フェニルチオ)
メチル] -
- 258: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、 β -
[(アセチルチオ)メチル] - 4'-クロロ- γ -
-オキソ-
- 259: 1-ピペラジン酢酸、 α -[2-(4'-クロロ
[1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) - 2-オ
キソエチル] - 4-メチル-, 塩酸塩
- 260: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、4'-
-クロロ- α -[(ジフェニルメチル)アミノ]
- γ -オキソ-, 塩酸塩

- 261: 4-モルホリン酢酸、 α -[2-(4'-クロロ
[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オ
キソエチル]-3, 5-ジメチルー、一塩酸塩
- 262: 2H-イソインドール-2-ペンタン酸、 α -
[2-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]
-4-イル)-2-オキソエチル]-1, 3-ジ
ヒドロ-1, 3-ジオキソー
- 263: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'
-クロロ- α -[2-(ジメチルアミノ)エチル]
- γ -オキソー、塩酸塩
- 264: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'
-クロロ- α -[2-(ジエチルアミノ)エチル]
- γ -オキソー、塩酸塩
- 265: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'
-クロロ- α -[3-(ジエチルアミノ)プロピ
ル]- γ -オキソー、トリフルオロ酢酸塩
- 266: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'
-クロロ- α -[3-(メチルチオ)プロピル]
- γ -オキソー
- 267: 2H-イソインドール-2-ブタン酸、 α -[2
-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4
-イル)-2-オキソエチル]-1, 3-ジヒド
ロ-1, 3-ジオキソー
- 268: 2H-イソインドール-2-ブタン酸、 α -[2
-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4

－イル)－2－オキソエチル]－1, 3－ジヒドロ－1, 3－ジオキソー、(S)－

269: 2H－イソインドール－2－ブタン酸、 α －[2－(4'－クロロ[1, 1'－ビフェニル]－4－イル)－2－オキソエチル]－1, 3－ジヒドロ－1, 3－ジオキソー、(R)－

270: 2H－イソインドール－2－ブタン酸、 α －[2－(4'－ブロモ[1, 1'－ビフェニル]－4－イル)－2－オキソエチル]－1, 3－ジヒドロ－1, 3－ジオキソー

271: 2H－イソインドール－2－ブタン酸、1, 3－ジヒドロ－1, 3－ジオキソー α －[2－オキソ－2－[4'－(フェニルメトキシ)[1, 1'－ビフェニル]－4－イル)エチル]－

272: 2H－イソインドール－2－ブタン酸、1, 3－ジヒドロ－1, 3－ジオキソー α －[2－オキソ－2－[4'－(ベンチルオキシ)[1, 1'－ビフェニル]－4－イル]エチル]－

273: 2H－イソインドール－2－ブタン酸、 α －[2－(4'－エトキシ[1, 1'－ビフェニル]－4－イル)－2－オキソエチル]－1, 3－ジヒドロ－1, 3－ジオキソー

276: 2H－イソインドール－2－プロパン酸、 α －[2－(4'－クロロ[1, 1'－ビフェニル]－4－イル)－2－オキソエチル]－1, 3－ジ

ヒドロ-1, 3-ジオキソ-

- 279: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、 α -
[2-[(2-カルボキシベンゾイル)アミノ]
エチル]-4'-クロロ- γ -オキソ-
- 280: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、 α -
[2-[(2-カルボキシベンゾイル)アミノ]
エチル]-4'-クロロ- γ -オキソ-
- 282: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
クロロ- α , α -ジメチル- γ -オキソ-
- 283: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
クロロ- α , β -ジメチル- γ -オキソ-、
(R*, R*)-
- 284: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
クロロ- α , β -ジメチル- γ -オキソ-、
(R*, S*)-
- 285: シクロヘキサンカルボン酸、2-[(4'-クロ
ロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボ
ニル]-、trans-
- 286: シクロヘキサンカルボン酸、2-[(4'-クロ
ロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボ
ニル]-、cis-
- 287: 安息香酸、2-[(4'-クロロ[1, 1'-ビ
フェニル]-4-イル)カルボニル]-
- 288: シクロペンタンカルボン酸、2-[(4'-クロ
ロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボ

ニル] -、 c i s -

- 289: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4 ' - クロ
ロ [1, 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] -、 t r a n s -
- 290: シクロブタンカルボン酸、 2 - [(4 ' - クロロ
[1, 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボニ
ル] -、 c i s -
- 291: シクロブタンカルボン酸、 2 - [(4 ' - クロロ
[1, 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボニ
ル] -、 t r a n s -
- 292: シクロプロパンカルボン酸、 2 - [(4 ' - クロ
ロ [1, 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] -、 c i s -
- 293: シクロプロパンカルボン酸、 2 - [(4 ' - クロ
ロ [1, 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] -、 t r a n s -
- 294: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4 ' - クロ
ロ [1, 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - (フェニルチオ) -、 (1 α , 2 β ,
5 β) -
- 295: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4 ' - クロ
ロ [1, 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - (フェニルチオ) -、 (1 α , 2 β ,
5 α) -
- 296: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4 ' - クロ

- ロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - (フェニルチオ) - , [1 S - (1
 α , 2 β , 5 β)] -
- 297: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4' - クロ
ロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - (フェニルチオ) - , [1 R - (1
 α , 2 β , 5 β)] -
- 298: 安息香酸、 2 - [[2 - カルボキシ - 3 - [(4
' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)
カルボニル] シクロペンチル] チオ] - , 1 - メ
チルエステル、 (1 α , 2 α , 3 β) -
- 299: 安息香酸、 2 - [[2 - カルボキシ - 3 - [(4
' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)
カルボニル] シクロペンチル] チオ] - , 1 - メ
チルエステル、 [1 S - (1 α , 2 α , 3 β)]
-
- 300: 安息香酸、 2 - [[2 - カルボキシ - 3 - [(4
' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)
カルボニル] シクロペンチル] チオ] - , 1 - メ
チルエステル、 [1 R - (1 α , 2 α , 3 β)]
-
- 301: 安息香酸、 2 - [[2 - カルボキシ - 3 - [(4
' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)
カルボニル] シクロペンチル] チオ] - , [1 S
- (1 α , 2 α , 3 β)] -

- 302: シクロペンタンカルボン酸、2-[((4'-クロロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) カルボニル] -5-[(4-フルオロフェニル) チオ] -、(1 α , 2 α , 5 α) -
- 303: シクロペンタンカルボン酸、2-[((4'-クロロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) カルボニル] -5-[(4-フルオロフェニル) チオ] -、(1 α , 2 β , 5 α) -
- 304: シクロペンタンカルボン酸、2-[((4'-クロロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) カルボニル] -5-[(2-メチルフェニル) チオ] -、(1 α , 2 β , 5 β) -
- 305: シクロペンタンカルボン酸、2-[((4'-クロロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) カルボニル] -5-[(2-メチルフェニル) チオ] -、(1 α , 2 α , 5 α) -
- 306: シクロペンタンカルボン酸、2-[((4'-クロロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) カルボニル] -5-[(2-メチルフェニル) チオ] -、(1 α , 2 β , 5 α) -
- 307: 安息香酸、2-[[2-カルボキシ-3-[(4'-クロロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) カルボニル] シクロペンチル] チオ] -、1-メチルエステル、(1 α , 2 β , 3 α) -
- 308: 安息香酸、2-[[2-カルボキシ-3-[(4-

’-クロロ [1, 1’-ビフェニル] - 4 - イル)
カルボニル] シクロペンチル] チオ] -, 1 - メ
チルエステル、(1 α , 2 α , 3 α) -

309: シクロペンタンカルボン酸、2 - [(4’-クロ
ロ [1, 1’-ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - [(4 - フルオロフェニル) チオ]
-, (1 α , 2 β , 5 β) -

310: シクロペンタンカルボン酸、2 - [(4’-クロ
ロ [1, 1’-ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] -,
(1 α , 2 β , 5 β) -

311: シクロペンタンカルボン酸、2 - [(4’-クロ
ロ [1, 1’-ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - [(4 - クロロフェニル) チオ] -,
(1 α , 2 β , 5 α) -

312: シクロペンタンカルボン酸、2 - [(4’-クロ
ロ [1, 1’-ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - (フェニルチオ) -, (1 α , 2 β ,
5 α) -

313: シクロペンタンカルボン酸、2 - [(4’-クロ
ロ [1, 1’-ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - (フェニルチオ) -, (1 α , 2 β ,
5 α) -

314: [1, 1’-ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4’
-クロロ - γ - オキソ - α - [(フェニルスルホ

ニル) メチル] -、 (S) -

315: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4' - エトキシ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - 5 - (フェニルチオ) -、 (1 α , 2 β , 5 β) -

316: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4' - エトキシ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - 5 - (フェニルチオ) -、 (1 α , 2 β , 5 α) -

317: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [[4' - (ペンチルオキシ) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] カルボニル] - 5 - (フェニルチオ) -、 (1 α , 2 β , 5 α) -

318: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [[4' - (ペンチルオキシ) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] カルボニル] - 5 - (フェニルチオ) -、 (1 α , 2 β , 5 β) -

319: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [[4' - (ペンチルオキシ) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] カルボニル] - 5 - (フェニルチオ) -、 (1 α , 2 β , 5 β) - (+) -

320: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [[4' - (ペンチルオキシ) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] カルボニル] - 5 - (フェニルチオ) -、 (1 α , 2 β , 5 β) - (-) -

- 321: シクロペンタンカルボン酸、2-[[4'-(ペンチルオキシ)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]カルボニル]-5-(フェニルチオ)-、
(1 α , 2 β , 5 α)-(+)-
- 322: シクロペンタンカルボン酸、2-[[4'-(ペンチルオキシ)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]カルボニル]-5-(フェニルチオ)-、
(1 α , 2 β , 5 α)-(一)-
- 323: シクロペンタンカルボン酸、2-[(4'-エトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-5-(フェニルメチル)-、(1 α , 2 β , 5 β)-
- 324: シクロペンタンカルボン酸、2-[[4'-(ペンチルオキシ)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]カルボニル]-5-(フェニルメチル)-、
[1S-(1 α , 2 β , 5 β)]-
- 325: シクロペンタンカルボン酸、2-[[4'-(ペンチルオキシ)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]カルボニル]-5-(フェニルメチル)-、
[1R-(1 α , 2 β , 5 β)]-
- 326: シクロペンタンカルボン酸、2-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-5-(フェニルメチル)-、(1 α , 2 β , 5 β)-
- 327: 3-シクロヘキセン-1-カルボン酸、6-

- [(4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - 3, 4 - ジメチル - , t r a n s -
- 328: 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸、 6 - [(4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - , t r a n s -
- 329: 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸、 6 - [(4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - 3 - メチル、 t r a n s -
- 330: ビシクロ [2. 2. 2] オクト - 5 - エン - 2 - カルボン酸、 3 - [(4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - , (2^{*}, 3 R^{*}) -
- 331: ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - カルボン酸、 3 - [(4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - , t r a n s -
- 332: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ペンタン酸、 4' - クロロ - β - メチル - δ - オキソ -
- 333: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ペンタン酸、 4' - クロロ - δ - オキソ -
- 334: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ペンタン酸、 4' - クロロ - β , β - ジメチル - δ - オキソ -
- 335: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ペンタン酸、 4' - クロロ - β - エチル - β - メチル - δ - オキソ -

ソー

- 336: シクロペンタン酢酸、1-[2-(4'-クロロ
[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オ
キシエチル]-
- 337: [1, 1'-ビフェニル]-4-ペンタン酸、4
'-クロロ- α , α -ジメチル- δ -オキソー
- 338: [1, 1'-ビフェニル]-4-ペンタン酸、4
'-クロロ- α -(2-メチルプロピル)- δ -
オキソー
- 339: シクロヘキサン酢酸、1-[2-(4'-クロロ
[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オ
キシエチル]-
- 340: シクロペンタンプロパン酸、1-[(4'-クロ
ロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボ
ニル]-
- 341: [1, 1'-ビフェニル]-4-ペンタン酸、4
'-クロロ- δ -オキソー- α -(3-フェニル
プロピル)-
- 342: [1, 1'-ビフェニル]-4-ペンタン酸、4
'-クロロ- γ -(2-メチルプロピル)- δ -
オキソー
- 343: [1, 1'-ビフェニル]-4-ペンタン酸、4
'-クロロ- δ -オキソー- γ -(3-フェニル
プロピル)-
- 344: 1-ヘキサノン、1-(4'-ブロモ[1, 1'-

- ービフェニル]ー4-イル)ー6-フェニルー3
ー(1H-テトラゾールー5-イル)ー
- 345: ホスホン酸、[1-[2-(4'-プロモ[1,
1'-ビフェニル]ー4-イル)ー2-オキシエ
チル]ー4-フェニルブチル]ー
- 346: 2-ピロリジンカルボキシアミド、1-[2-
[2-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]
ー4-イル)ー2-オキシエチル]ー4-メチル
ー1-オキソペンチル]ーN-メチル、(2S)
ー
- 347: ベンゼンブタン酸、4-(2-メチルー4-オキ
サゾリル)ー α -(2-メチルプロピル)ー γ ー
オキソー
- 348: ベンゼンブタン酸、 α -(2-メチルプロピル)
ー4-(2-メチルー4-チアゾリル)ー γ ーオ
キソー
- 349: 2-チオフェンブタン酸、5-(4-クロロフェ
ニル)ー γ ーオキソー α -(3-フェニルプロピ
ル)ー
- 350: 2-フランブタン酸、5-(4-クロロフェニル)
ー γ ーオキソー α -(3-フェニルプロピル)ー
- 351: [1, 1'-ビフェニル]ー4-ブタン酸、4'
ーエチニルー γ ーオキソー α -(3-フェニルブ
ロピル)ー
- 352: [1, 1'-ビフェニル]ー4-ブタン酸、4'

— (1-ヘキシニル) — γ — オキソ — α — (3-フェニルプロピル) —

- 353: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4' — (3-メトキシ-1-プロベニル) — γ — オキソ — α — (3-フェニルプロピル) —、(E) —
- 354: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4' — (3-メトキシ-1-プロベニル) — γ — オキソ — α — (3-フェニルプロピル) —、(Z) —
- 355: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4' — (3-メトキシプロピル) — γ — オキソ — α — (3-フェニルプロピル) —
- 356: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4' — (1-ヘキセニル) — γ — オキソ — α — (3-フェニルプロピル) —、(Z) —
- 357: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、4' — ヘキシル — α — (3-フェニルプロピル) —
- 358: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、 γ — オキソ — 4' — (2-フェニルエテニル) — α — (3-フェニルプロピル) —、(Z) —
- 359: [1, 1'-ビフェニル] — 4-ブタン酸、 γ — オキソ — 4' — (2-フェニルエチル) — α — (3-フェニルプロピル) —
- 360: シクロペンタンカルボン酸、2 — [(4'-クロロ [1, 1'-ビフェニル] — 4-イル) カルボニル] — 5 — [(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジ

- オキソ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-、(1 α , 2 β , 5 β)-
- 361: シクロペンタンカルボン酸、2-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-5-[(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-、[1S-(1 α , 2 β , 5 β)]-
- 362: シクロペンタンカルボン酸、2-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-5-[(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-、[1R-(1 α , 2 β , 5 β)]-
- 363: シクロペンタンカルボン酸、2-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-5-[2-(4-メチルフェニル)エテニル]-、[1 α , 2 β , 5 β (E)]-
- 364: シクロペンタンカルボン酸、2-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-5-[(メトキシメトキシ)メチル]-、[(1 α , 2 β , 5 β)]-
- 365: シクロペンタンカルボン酸、2-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-5-[(フェニルメトキシ)メチル]-、[(1 α , 2 β , 5 β)]-
- 366: シクロペンタンカルボン酸、2-[(4'-クロロ

ロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - (フェノキシメチル) - , (1 α ,
2 β , 5 β) -

367: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(ベンゾイル
オキシ) メチル] - 5 - [(4' - クロロ [1,
1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - ,
(1 α , 2 β , 5 β) -

368: 1, 2 - ベンゼシジカルボン酸、 1 - [[2 - カ
ルボキシ - 3 - [(4' - クロロ [1, 1' - ビ
フェニル] - 4 - イル) カルボニル] シクロペン
チル] メチル] , 2 - メチルエステル、 (1 α ,
2 β , 3 α) -

369: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4' - クロ
ロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - [(2 - チエニルチオ) メチル] - ,
(1 α , 2 β , 5 β) -

370: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(ベンゾイル
アミノ) メチル] - 5 - [(4' - クロロ [1,
1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボニル] - ,
(1 α , 2 β , 5 β) -

371: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4' - クロ
ロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
ニル] - 5 - [[(2 - メトキシエトキシ) メト
キシ] メチル] - , (1 α , 2 β , 5 β) -

372: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4' - クロ

ロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
 ニル] - 5 - [[(フェニルメチル) チオ] メチ
 ル] - , (1 α , 2 β , 5 β) -

373: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4' - クロ
 ロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
 ニル] - 5 - [(フェニルチオ) メチル] - ,
 (1 α , 2 β , 5 β) -

374: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4' - クロ
 ロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
 ニル] - 5 - [(プロピルチオ) メチル] - ,
 (1 α , 2 β , 5 β) -

375: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(2 - ベンゾ
 チアゾリルチオ) メチル] - 5 - [(4' - クロ
 ロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
 ニル] - , (1 α , 2 β , 5 β) -

376: 安息香酸、 2 - [[[2 - カルボキシ - 3 -
 [(4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4
 - イル) カルボニル] シクロペンチル] メチル]
 チオ - , 1 - メチルエステル、 (1 α , 2 β , 3
 α) -

377: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4' - クロ
 ロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) カルボ
 ニル] - 5 - [[[(フェニルメトキシ) カルボ
 ニル] アミノ] メチル] - , (1 α , 2 β , 5 β)
 -

- 378: 安息香酸、2-メチル、[2-カルボキシ-3-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]シクロペンチル]メチルエステル、(1 α , 2 β , 3 α)-
- 379: 安息香酸、3-メチル、[2-カルボキシ-3-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]シクロペンチル]メチルエステル、(1 α , 2 β , 3 α)-
- 380: 安息香酸、4-メチル、[2-カルボキシ-3-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]シクロペンチル]メチルエステル、(1 α , 2 β , 3 α)-
- 381: 安息香酸、2-メトキシ-、[2-カルボキシ-3-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]シクロペンチル]メチルエステル、(1 α , 2 β , 3 α)-
- 382: 安息香酸、3-メトキシ-、[2-カルボキシ-3-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]シクロペンチル]メチルエステル、(1 α , 2 β , 3 α)-
- 383: 安息香酸、4-メトキシ-、[2-カルボキシ-3-[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]シクロペンチル]メチルエステル、(1 α , 2 β , 3 α)-
- 384: シクロペンタンカルボン酸、2-[(2-ベンゾ

オキサゾリルチオ)メチル] - 5 - [(4'-クロ
ロ [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル)カル
ボニル] -, (1 α , 2 β , 5 β) -

385: シクロペンタンカルボン酸、2 - [(4'-クロ
ロ [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル)カルボ
ニル] - 5 - [(1, 3-ジヒドロ-4-ニトロ
-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2
-イル)メチル] -, (1 α , 2 β , 5 β) -

386: シクロペンタンカルボン酸、2 - [(4'-クロ
ロ [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル)カルボ
ニル] - 5 - [(1, 3-ジヒドロ-5-ニトロ
-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2
-イル)メチル] -, (1 α , 2 β , 5 β) -

387: シクロペンタンカルボン酸、2 - [(4'-クロ
ロ [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル)カルボ
ニル] - 5 - [(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジ
オキソ-2H-ベンズ[f]イソインドール-2
-イル)メチル] -, (1 α , 2 β , 5 β) -

388: シクロペンタンカルボン酸、2 - [(4'-クロ
ロ [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル)カルボ
ニル] - 5 - [(4-クロロフェノキシ)メチル]
-, (1 α , 2 β , 5 β) -

389: シクロペンタンカルボン酸、2 - [(4'-クロ
ロ [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル)カルボ
ニル] - 5 - [[(1, 3-ジヒドロ-1, 3-

- ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル) オキシ] メチル] -、 (1 α , 2 β , 5 β) -
- 390: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4' -クロロ [1, 1' -ビフェニル] -4-イル) カルボニル] -5 - [(5 -クロロ-1, 3 -ジヒドロ-6 -ニトロ-1, 3 -ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] -、 (1 α , 2 β , 5 β) -
- 391: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4' -クロロ [1, 1' -ビフェニル] -4-イル) カルボニル] -5 - [(5, 6 -ジクロロ-1, 3 -ジヒドロ-1, 3 -ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] -、 (1 α , 2 β , 5 β) -
- 392: シクロペンタンカルボン酸、 2 - [(4 -アミノ-1, 3 -ジヒドロ-1, 3 -ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル) メチル] -5 - [(4' -クロロ [1, 1' -ビフェニル] -4-イル) カルボニル] -、 (1 α , 2 β , 5 β) -
- 393: シクロブタンカルボン酸、 2 - (アセチルオキシ) -4 - [(4' -クロロ [1, 1' -ビフェニル] -4-イル) カルボニル] -、 (1 α , 2 α , 4 α) -
- 394: シクロブタンカルボン酸、 2 - (アセチルオキシ)

— 4 — [(4 ' — クロロ [1, 1 ' — ビフェニル]
— 4 — イル) カルボニル] —、 (1 α , 2 β , 4
 α) —

395: シクロブタンカルボン酸、 2 — (アセチルオキシ)
— 4 — [(4 ' — クロロ [1, 1 ' — ビフェニル]
— 4 — イル) カルボニル] —、 (1 α , 2 α , 4
 β) —

396: シクロブタンカルボン酸、 2 — (アセチルオキシ)
— 4 — [(4 ' — クロロ [1, 1 ' — ビフェニル]
— 4 — イル) カルボニル] —、 (1 α , 2 β , 4
 β) —

397: シクロブタンカルボン酸、 2 — [(アセチルオキ
シ) メチル] — 4 — [(4 ' — クロロ [1, 1 '
— ビフェニル] — 4 — イル) カルボニル] —、
(1 α , 2 β , 4 α) —

398: シクロブタンカルボン酸、 2 — [(アセチルオキ
シ) メチル] — 4 — [(4 ' — クロロ [1, 1 '
— ビフェニル] — 4 — イル) カルボニル] —、
(1 α , 2 α , 4 α) —

399: シクロブタンカルボン酸、 2 — [(アセチルオキ
シ) メチル] — 4 — [(4 ' — クロロ [1, 1 '
— ビフェニル] — 4 — イル) カルボニル] —、
(1 α , 2 β , 4 β) —

400: シクロブタンカルボン酸、 2 — [(4 ' — クロロ
[1, 1 ' — ビフェニル] — 4 — イル) カルボニ

- ル] - 4 - [(ヒドロキシメチル) -, (1 α , 2 β , 4 β) -
- 401: シクロブタンカルボン酸、2 - [(アセチルオキシ)メチル] - 4 - [(4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)カルボニル] -, (1 α , 2 α , 4 β) -
- 402: シクロブタンカルボン酸、2 - [(4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)カルボニル] - 4 - [(1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル)メチル] -, (1 α , 2 β , 4 β) -
- 403: 3 - フランカルボン酸、4 - [(4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)カルボニル] - 2 - [(1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル)メチル] テトラヒドロ -, (2 α , 3 β , 4 α) -
- 404: [1, 1' - ビフェニル] - 4 - ブタン酸、4' - クロロ - α - [2 - [[2 - (メトキシカルボニル)ベンゾイル]アミノ]エチル] - γ - オキソ -
- 405: 2 H - イソインドール - 2 - ブタン酸、 α - [2 - (4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - オキソエチル] - 1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 5 - (フェニルメトキシ) -

- 406: 2H-イソインドール-2-ブタン酸、 α -[2-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-5-プロボキシ-
- 407: 2H-イソインドール-2-ブタン酸、 α -[2-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-4-(フェニルメトキシ)-
- 408: 2H-イソインドール-2-ブタン酸、5-アミノ- α -[2-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-
- 409: 2H-ベンズ[f]イソインドール-2-ブタン酸、 α -[2-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-
- 410: 2H-ベンズ[d,e]イソキノリン-2(3H)-ブタン酸、 α -[2-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-1, 3-ジオキソ-
- 411: 1-ピロリジンブタン酸、 α -[2-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-2, 5-ジオキソ-
- 412: 1-ピロリジンブタン酸、 α -[2-(4'-エ

- トキシ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) -
2 - オキソエチル] - 2, 5 - ジオキソ -
- 413: 2 H - イソインドール - 2 - ブタン酸、 α - [2
- (4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4
- イル) - 2 - オキソエチル] - 1, 3, 3 a,
4, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1, 3 - ジオキソ
-、c i s -
- 414: 2 H - イソインドール - 2 - ブタン酸、 α - [2
- (4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4
- イル) - 2 - オキソエチル] - 5 - (1, 1 -
ジメチルエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 -
ジオキソ -
- 415: 2 H - イソインドール - 2 - ブタン酸、5, 6 -
ジクロロ - α - [2 - (4' - クロロ [1, 1'
- ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - オキソエチル]
- 1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ -
- 416: 2 H - イソインドール - 2 - ブタン酸、 α - [2
- (4' - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 4
- イル) - 2 - オキソエチル] - 1, 3 - ジヒド
ロ - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソ -
- 417: 2 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 2 - ブタ
ン酸、 α - [2 - (4' - クロロ [1, 1' - ビ
フェニル] - 4 - イル) - 2 - オキソエチル] -
1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ -
- 418: 1 H - ベンズ [d e] イソキノリン - 2 (3 H)

ーブタン酸、6-ブロモ- α -[2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-1,3-ジオキソ-

419: 6H-1,3-ジオキソロ[4,5-f]イソインドール-6-ブタン酸、 α -[2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-5,7-ジヒドロ-5,7-ジオキソ-

420: 2H-イソインドール-2-ブタン酸、 α -[2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-1,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-

421: 2H-イソインドール-2-ブタン酸、 α -[2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-1,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-

422: 2H-イソインドール-2-ブタン酸、 α -[2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-1,3-ジヒドロ-5-メトキシ-1,3-ジオキソ-

423: 2H-イソインドール-2-ブタン酸、 α -[2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソエチル]-1,3-ジヒドロ-4-メトキシ-1,3-ジオキソ-

424: 2H-イソインドール-2-ブタン酸、 α -[2

- (4'-クロロ [1, 1'-ビフェニル] - 4-
 -イル) - 2-オキソエチル] - 1, 3-ジヒド
 ロ-1, 3-ジオキソ-5-[(2-チエニルカ
 ルボニル) オキシ] -
- 425: 2H-イソインドール-2-ブタン酸、5-(ア
 セチルオキシ) - α - [2-(4'-クロロ [1,
 1'-ビフェニル] - 4-イル) - 2-オキソエ
 チル] - 1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-
- 426: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、4'
 -クロロ- γ -オキソ- α - [2-(フェニルチ
 オ) エチル] -
- 427: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、4'
 -クロロ- α - [2-[[(4-メトキシフェニ
 ル) メチル] チオ] エチル] - γ -オキソ-
- 428: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、4'
 -クロロ- γ -オキソ- α - [2-(フェニルス
 ルフィニル) エチル] -
- 429: 2H-ベンズ [f] イソインドール-2-ブタン
 酸、 α - [2-(4'-エトキシ [1, 1'-ビ
 フェニル] - 4-イル) - 2-オキソエチル] -
 1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-
- 430: [1, 1'-ビフェニル] - 4-ブタン酸、 α -
 (アセチルアミノ) - 4'-クロロ- γ -オキソ
 -
- 431: 2H-イソインドール-ヘキサン酸、 α - [2-

(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-
イル)-2-オキシエチル]-1, 3-ジヒドロ
-1, 3-ジオキソ-

432: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-クロロ- α -[[[3-(メトキシカルボニル)
フェニル]チオ]メチル]- γ -オキソ-

433: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-クロロ- α -[[[2, 6-ジメチルフェニル]
チオ]メチル]- γ -オキソ-

434: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-クロロ- α -[[[4-フルオロ-2-(メト
キシカルボニル)フェニル]チオ]メチル]- γ -
オキソ-

435: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-クロロ- α -[[[3-[(ジエチルアミノ)
カルボニル]フェニル]チオ]メチル]- γ -オ
キソ-

436: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-クロロ- α -[[[2-[(ジメチルアミノ)
カルボニル]フェニル]チオ]メチル]- γ -オ
キソ-

437: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-クロロ- α -[[[3-[(ジメチルアミノ)
カルボニル]フェニル]チオ]メチル]- γ -オ
キソ-

- 438: ビシクロ [2, 2, 1] ヘプト-5-エン-2-
カルボン酸、3-[[4'-(ベンチルオキシ)
[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]カルボニ
ル]-、(2-エンド, 3-エキソ)-
- 439: 1-シクロペンテン-1-カルボン酸、5-
[(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4
-イル)カルボニル]-
- 440: シクロペンタンカルボン酸、2-[(4'-クロ
ロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボ
ニル]-5-[(フェニルメチル)チオ]-、
(1 α , 2 β , 5 α)-
- 441: シクロペンタンカルボン酸、2-[(4'-クロ
ロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)カルボ
ニル]-5-[(フェニルメチル)チオ]-、
(1 α , 2 β , 5 β)-
- 442: 1-シクロペンテン-1-カルボン酸、5-
[[(4'-(ベンチルオキシ) [1, 1'-ビ
フェニル]-4-イル)カルボニル]-
- 443: 1-シクロペンテン-1-カルボン酸、5-
[[(4'-(ヘキシルオキシ) [1, 1'-ビ
フェニル]-4-イル)カルボニル]-
- 444: [1, 1'-ビフェニル]-4-ブタン酸、4'-
-ヒドロキシ- γ -オキソ- α -[(フェニルチ
オ)メチル]-

本発明の他の具体例は、本明細書または本明細書に開示した発明の実施を考慮して当業者に明らかであろう。明細書および実施例は例示とのみ考えられるべきであり、発明の真の範囲および精神は以下の請求の範囲によって示されることを意図する。

【図1】

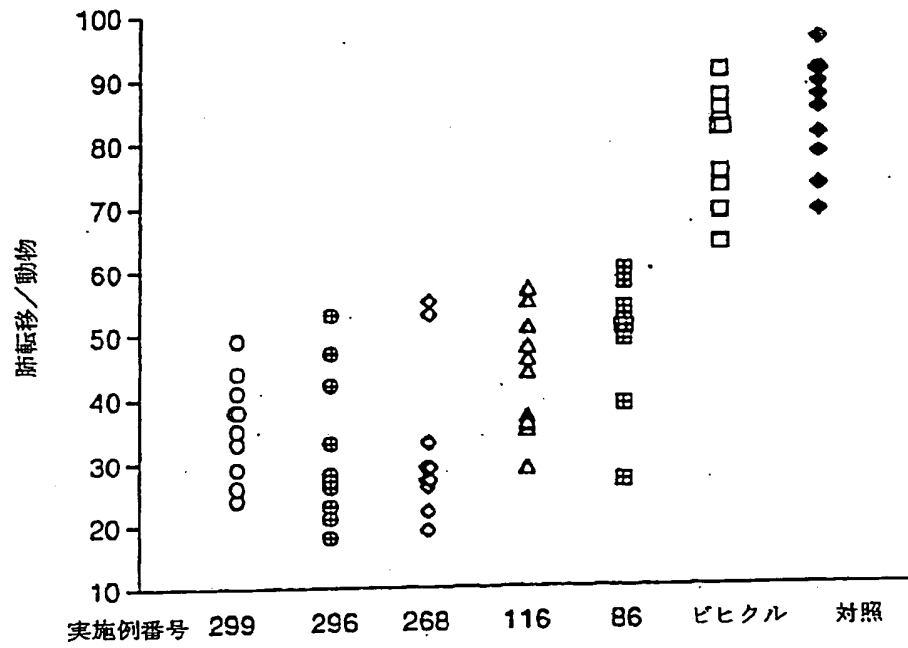


FIGURE 1.

【図2】

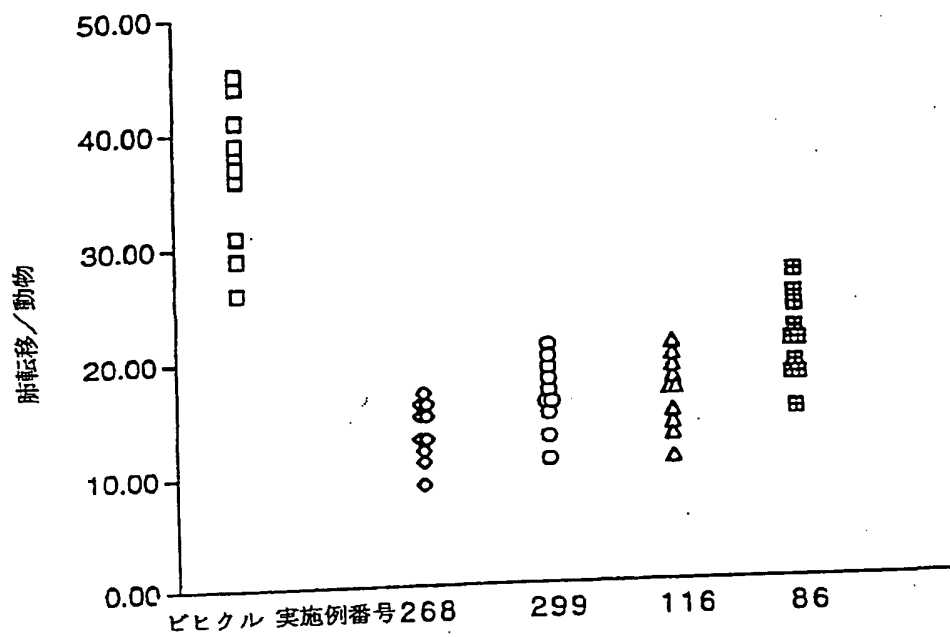


FIGURE 2

【図3】

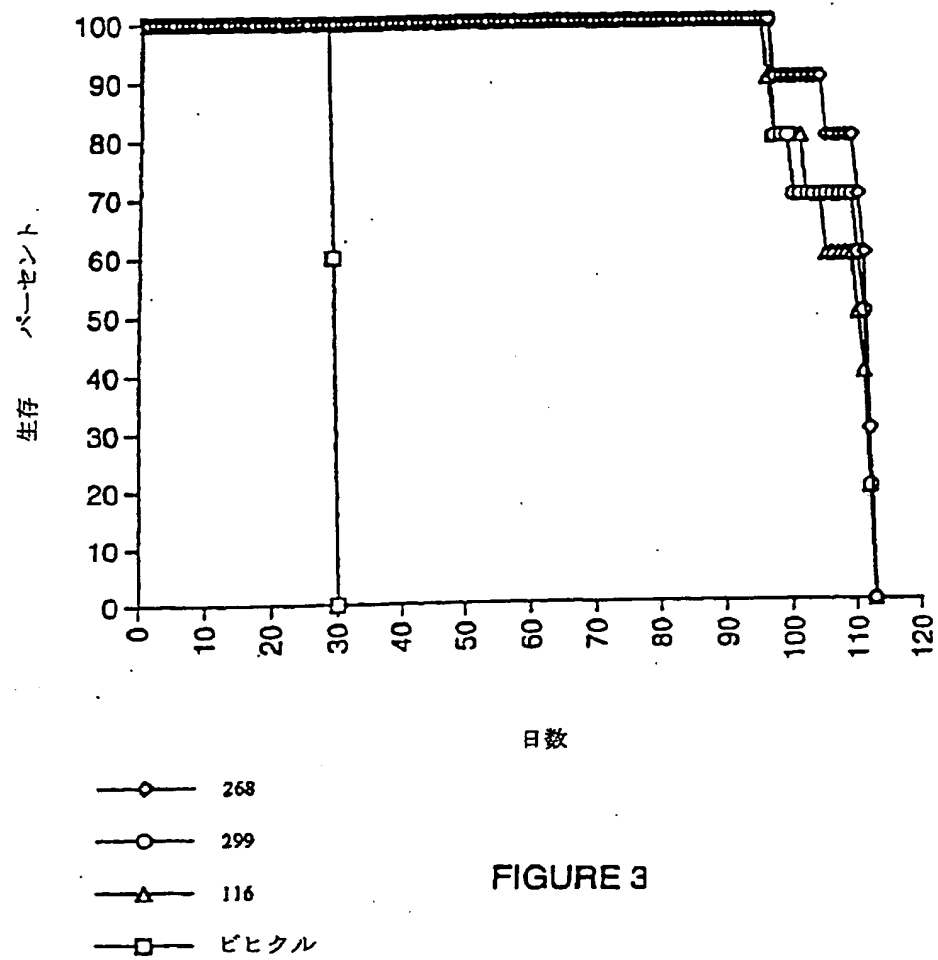


FIGURE 3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PC7/US 95/14002
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07C59/88 A61K31/19 C07D213/00 C07C59/48 C07C59/68 C07C59/90 C07D333/00 C07D241/00 C07D275/00 C07D207/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 465 879 (VYZKUMNY USTAV PRO FARMACII A BIOCHEMII STATNI PODNIK) 15 January 1992 see page 2, line 23 - line 33 see claim 1	1,7-11, 17
Y	EP,A,0 180 290 (SPOFA) 7 May 1986 see page 1, line 17 - line 27 see page 3, line 8 - line 19 see claim 1	1,7-11, 17
Y	US,A,3 182 061 (GOLDSCHMIDT) 4 May 1965 see column 2, line 64 - column 3, line 8 see claim 1	1,7-11, 17
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to undermine the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of making of the international search report
21 March 1996		29.03.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2380 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Klag, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC1/US 95/14602

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB,A,1 565 616 (PIERRE FABRE S.A.) 23 April 1980 see page 1, line 37 - line 71 see claims 1-11 ---	1,7-11, 17
A	FR,A,2 503 140 (PIERRE FABRE S.A.) 8 October 1982 see claim 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 95/14002

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 18-20 are directed to a method of (diagnostic method practised on) the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
As the drafting of the claims is not clear and concise and encompasses such enormous amount of products, a complete search is not possible on economic grounds. So the search has been based on the examples.
Claims searched incompletely: 1-17, 21-28
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.

PCT/US 95/14002

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-465879	15-01-92	AT-T- 130838	15-12-95
		CA-A- 2044837	19-12-91
		DE-D- 69114927	11-01-96
		JP-A- 4253936	09-09-92
		US-A- 5177204	05-01-93
EP-A-180298	07-05-86	CA-A- 1238342	21-06-88
		DE-A- 3560825	03-12-87
		JP-B- 6041433	01-06-94
		JP-A- 61065842	04-04-86
		US-A- 4683331	28-07-87
US-A-3182061	04-05-65	NONE	
GB-A-1565616	23-04-80	FR-A- 2378741	25-08-78
		BE-A- 863196	16-05-78
		CA-A- 1097684	17-03-81
		CH-A- 628014	15-02-82
		DE-A- 2804293	10-08-78
		NL-A- 7801057	03-08-78
FR-A-2503140	08-10-82	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁸

識別記号

F I

C O 7 C 59/88

C O 7 C 59/88

59/90

59/90

59/92

59/92

69/145

69/145

69/63

69/63

69/738

69/738

205/56

205/56

229/40

229/40

233/54

233/54

235/18

235/18

255/57

255/57

271/28

271/28

323/62

323/62

Z

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, U G), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, C A, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, F I, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, M G, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, P T, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 ブリッテリ、 デイヴィッド ロス
アメリカ合衆国 06405 コネティカット
州 プランフォード ストローニー クリー
ク ロード 240

(72)発明者 バロック、 ウィリアム ハリソン
アメリカ合衆国 06518 コネティカット
州 ハムデン タウン ウォーク ドライ
ブ 1221

(72)発明者 コウムズ、 ケリー ジャンヌ
アメリカ合衆国 06492 コネティカット
州 ウォリングフォード ノース ウィッ
トルスィー アヴェニュー186

(72)発明者 ディクスン、 ブライアン リチャード
アメリカ合衆国 06525 コネティカット
州 ウッドブリッジ ジョンスン ロード
1220

(72)発明者 シュナイダー、 シュテファン
ドイツ国 42113 ヴッパータル ボール
エーリッヒ ストリート ナンバー2

- (72)発明者 ウッド、 ジル エリザベス
アメリカ合衆国 06517 コネティカット
州 ハムデン ビックウィック ロード
72
- (72)発明者 ヴァンザンド、 マイクル クリストファ
ー
アメリカ合衆国 06513 コネティカット
州 ニュー ヘイヴン ユニット ナンバ
ー11 クィンニピアック アヴェニュー
896
- (72)発明者 ウォラニン、 ドナルド ジョン
アメリカ合衆国 06477 コネティカット
州 オレンジ ロングメドウ ロード
320
- (72)発明者 ウィルハイム、 スコット エム.
アメリカ合衆国 06477 コネティカット
州 オレンジ ミッドランド ドライブ
255